

VI.2 Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Valzek przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Produkt leczniczy Valzek zawiera walsartan, który jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora dla angiotensyny II. Angiotensyna II jest hormonem wiążącym się ze specyficznymi receptorami znajdującymi się w błonach komórkowych różnych tkanek. Wykazuje wielostronne działanie fizjologiczne, w tym bezpośrednio i pośrednio bierze udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi. Jako silnie działający czynnik zwężający naczynia, angiotensyna II zwiększa ciśnienie tętnicze. Ponadto sprzyja zatrzymaniu sodu w organizmie i pobudza wydzielanie aldosteronu.

Preparat Valzek jest wskazany w:

-Nadciśnieniu tętniczym: leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

-Stanie po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego: leczenie dorosłych pacjentów w stabilnym stanie klinicznym z objawową niewydolnością serca lub bezobjawową niewydolnością skurczową lewej komory po świeżo przebyłym (12 godzin do– 10 dni) zawale mięśnia sercowego.

-Niewydolności serca: leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, w przypadku kiedy nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE (ang. Angiotensin converting Enzyme) lub jako leczenie skojarzone z inhibitorami ACE, jeśli nie można użyć leków blokujących receptory β -adrenergiczne.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści terapeutycznych

Nadciśnienie tętnicze

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

U większości pacjentów po podaniu pojedynczej dawki doustnej, początek działania przeciwnadciśnieniowego występuje w ciągu 2 godzin, a maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi jest osiągane w ciągu 4-6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od przyjęcia dawki. Podczas wielokrotnego podawania działanie przeciwnadciśnieniowe jest wyraźnie zauważalne w ciągu 2 tygodni, a maksymalny efekt osiągany jest w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia. Leczenie skojarzone z hydrochlorotiazylem znacząco zwiększa działanie przeciwnadciśnieniowe produktu leczniczego.

Nagłe przerwanie leczenia walsartanem nie było związane z występowaniem tzw. nadciśnienia z odbicia ani zdarzeniami niepożądanymi o znaczeniu klinicznym.

Stan po świeżo przebyłym zawale 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny u chorych po zawale mięśnia sercowego. Procent zgonów z jakiegokolwiek przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan: 19,9%, kaptopryl: 19,5% i walsartan + kaptopryl: 19,3%). Dodanie walsartanu do kaptoprylu nie 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, resuscytacji krążeniowej i udaru niezakończonego śmiercią (drugorzędowy złożony punkt końcowy).

U pacjentów leczonych po przebytych zawale mięśnia sercowego profil bezpieczeństwa walsartanu odpowiadał przebiegowi klinicznemu. W zakresie czynności nerek zaobserwowano podwojenie 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 przebytych zawale mięśnia sercowego należy przeprowadzić ocenę czynności nerek.

Nie stwierdzono różnic w całkowitej umieralności, umieralności z powodu zaburzeń układu sercowonaczyniowego oraz chorobowości, podczas jednoczesnego podawania leków blokujących receptory β -adrenergiczne z walsartanem i kaptoprylem, podawaniem wyłącznie walsartanu lub wyłącznie kaptoprylu. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne, co potwierdza znane korzyści ze stosowania leków blokujących receptory β -adrenergiczne w tej populacji pacjentów.

Niewydolność serca

Badanie Val-HeFT było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym porównującym walsartan do 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 β -adrenergiczne (36%). Średni okres obserwacji chorych wyniósł prawie dwa lata. Średnia dobowa walsartanu w badaniu Val-HeFT wynosiła 254 mg. W badaniu oceniono dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: umieralność z jakiegokolwiek przyczyny (czas przeżycia) oraz punkt końcowy złożony z umieralności i chorobowości w związku z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego) zdefiniowany jako śmierć, nagła śmierć z resuscytacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub podawanie dożylnie 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 dotyczącego czasu do pierwszej hospitalizacji w związku z niewydolnością serca (odpowiednio 13,9% i 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo (złożony punkt końcowy umieralności i chorobowości wyniósł 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 β -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 β -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 szmery oddechowe, 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

VI.2.3 Brakujące informacje dotyczące korzyści terapeutycznych

W momencie przygotowywania planu zarządzania ryzykiem, aplikant nie zidentyfikował żadnych brakujących informacji dotyczących korzyści terapeutycznych.

VI.2.4 Podsumowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Zwiększenie stężenia potasu (Hiperkaliemia)	Walsartan 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.	Tak, -poprzez monitorowanie stężenia potasu w osoczu
Objawowe niedociśnienie tętnicze u pacjentów z niedoborem sodu i (lub) odwodnionych	W rzadkich przypadkach na początku leczenia walsartanem u pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. z powodu przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze.	Tak, -Przed rozpoczęciem leczenia preparatem walsartanu należy wyrównać niedobór sodu i (lub) objętość krwi krążącej, np. zmniejszając dawkę leku moczopędnego.
Stosowanie u pacjentów z hiperaldosteronizmem pierwotnym	Walsartanu nie należy stosować u pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem z uwagi na zahamowanie aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron.	Tak, -poprzez niestosowanie walsartanu w tej grupie pacjentów

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Stosowanie podczas ciąży	<p>W trakcie ciąży nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA).</p> <p>Jeśli dalsze leczenie AIIRA nie jest nieodzowne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to właściwe, rozpocząć alternatywne leczenie.</p>	<p>Tak,</p> <p>-w przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu Valzek i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne</p>
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	<p>Stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z cholestazą. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby bez cholestazy nie należy stosować dawek większych niż 80 mg walsartanu na dobę.</p>	<p>Tak,</p> <p>-poprzez niestosowanie walsartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby</p> <p>-poprzez stosowanie odpowiedniego schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami wątroby</p>
Obrzęk naczynioruchowy	<p>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.</p>	<p>Tak,</p> <p>-należy natychmiast przerwać leczenie walsartanem u pacjentów, u których wystąpił obrzęk naczynioruchowy</p> <p>- nie należy ponownie podawać walsartanu u tych pacjentów</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE oraz beta adrenolitykami	<p><u>Stan po świeżo przebyłym zawale mięśnia sercowego</u></p> <p>Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu zawału mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się</p>

Ryzyko	Dostępne informacje
	<p>jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE. Ocena stanu pacjenta po przebytych zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.</p> <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Walsartan może być stosowany u pacjentów przyjmujących inne leki stosowane w leczeniu niewydolności serca. Jednakże jednoczesne podawanie trzech leków (walsartanu z inhibitorami ACE i lekami blokującymi receptory β-adrenergiczne) nie jest zalecane. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek.</p>
Jednoczesne stosowanie litu	<p>Zgłaszano przypadki odwracalnego zwiększenia stężenia litu w surowicy i nasilenia jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE. Z powodu braku doświadczeń w zakresie jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, nie zaleca się skojarzonego stosowania tych produktów leczniczych. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się konieczne, zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia litu w surowicy krwi.</p>
Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych	<p>W przypadku jednoczesnego podawania antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi może nastąpić osłabienie działania hipotensyjnego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi 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.</p>
Stosowanie u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory	<p>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.</p>
Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z zaburzeniami czynności nerek	<p>Nie badano stosowania walsartanu 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 większym niż 30 ml/min. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy podczas leczenia walsartanem. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany podczas występowania innych zaburzeń (gorączka, odwodnienie), które mogą wpływać na czynności nerek.</p>

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu u	<p>Ponieważ jak dotąd brak jest doświadczeń odnośnie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów z klirensiem kreatyniny</p>

Ryzyko	Dostępne informacje
pacjentów z klirensiem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów dializowanych	<10ml/min i pacjentów dializowanych, dlatego należy zachować ostrożność stosując walsartan w tej grupie. Nie ma konieczności dostosowania dawki u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny >10 ml/min.
Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej	W przypadku pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy jednej nerki, bezpieczeństwo stosowania walsartanu nie zostało ustalone. Zaleca się, jako środek ostrożności, regularne kontrole czynności nerek.
Brak informacji dotyczących stosowania u pacjentów po przeszczepie nerek	Dotychczas brak jest doświadczeń w zakresie bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę.
Brak informacji dotyczących wpływu walsartanu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu	Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub uczucia zmęczenia.
Brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w okresie laktacji	Z uwagi na brak informacji dotyczących stosowania walsartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się produktu leczniczego Valzek i zaleca się zastosowanie leków o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji.

Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Dla produktu Valzek aplikant nie zaproponował żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju produktu po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aplikant nie zaproponował żadnych badań po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy, jest to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem.