CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Axudan, 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 80 mg walsartanu (*Valsartanum)*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Jasnoczerwona, okrągła tabletka powlekana ze ściętymi krawędziami, z linią podziału po jednej stronie oraz wytłoczonym symbolem „D" po jednej stronie linii i symbolem „V" po jej drugiej stronie, a także symbolem „NVR" na drugiej stronie tabletki.
Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych oraz nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

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

Niewydolność serca
Leczenie objawowej niewydolności serca u dorosłych pacjentów, jeśli nie można zastosować inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub jako terapia dodana do inhibitorów ACE, jeśli nie można zastosować leków beta-adrenolitycznych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nadciśnienie tętnicze
Zalecana dawka początkowa produktu Axudan wynosi 80 mg raz na dobę. Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, ale maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. U niektórych pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia, dawkę można zwiększyć do 160 mg, a maksymalnie do 320 mg.
Produkt Axudan można również podawać z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi. Dodanie leku moczopędnego (takiego jak hydrochlorotiazyd) dodatkowo obniża ciśnienie tętnicze u tych pacjentów.

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego
U pacjentów w stabilnym stanie klinicznym leczenie można rozpocząć już po 12 godzinach od zawału mięśnia sercowego. Po dawce początkowej 20 mg dwa razy na dobę dawkę walsartanu należy zwiększać przez kilka następnych tygodni do 40 mg, 80 mg i 160 mg, podawanych dwa razy na dobę. Wyjściową dawkę zapewniają podzielne tabletki o mocy 40 mg.
Maksymalna docelowa dawka wynosi 160 mg dwa razy na dobę. Zwykle zaleca się uzyskanie dawki 80 mg dwa razy na dobę w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, a docelowej dawki maksymalnej (160 mg dwa razy na dobę) w ciągu trzech miesięcy, zależnie od tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego lub zaburzenia czynności nerek, należy rozważyć zmniejszenie dawki.
Walsartan można stosować u pacjentów otrzymujących inne leki stosowane po przebytym zawale mięśnia sercowego, takie jak leki trombolityczne, kwas acetylosalicylowy, leki beta-adrenolityczne, statyny i leki moczopędne. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE (patrz punkty 4.4 i 5.1).
Ocena stanu pacjenta po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

Niewydolność serca
Zalecana dawka początkowa produktu Axudan wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać w odstępach co najmniej dwóch tygodni do 80 mg i 160 mg podawanych dwa razy na dobę, aż do uzyskania największej dawki tolerowanej przez pacjenta. Należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie stosowanych leków moczopędnych. Maksymalna dawka dobowa stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 320 mg walsartanu w dawkach podzielonych.
Walsartan można podawać razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu niewydolności serca, lecz nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami ACE i lekami beta-adrenolitycznymi (patrz punkty 4.4 i 5.1).
Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze zawierać ocenę czynności nerek.

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Modyfikacja dawki dla pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci dawka walsartanu nie powinna być większa niż 80 mg. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i u pacjentów z zastojem żółci stosowanie walsartanu jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży
Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat
Dawka początkowa dla dzieci o masie ciała mniejszej niż 35 kg wynosi 40 mg raz na dobę, a o masie ciała 35 kg lub większej wynosi 80 mg raz na dobę. Dawkę produktu leczniczego należy dostosować w zależności od uzyskanego działania przeciwnadciśnieniowego. Maksymalne dawki produktu leczniczego oceniane w badaniach klinicznych podano w poniższej tabeli.
W badaniach nie oceniano dawek większych od wymienionych, dlatego nie są one 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 i 5.2, jednak nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Axudan u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat.

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 klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie wiekowej. Dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny większym niż 30 ml/min nie jest konieczne. 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 pacjentów dorosłych, stosowanie produktu Axudan jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby i u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu Axudan u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z niewydolnością serca i po świeżym zawale mięśnia sercowego
Nie zaleca się stosowania produktu Axudan w leczeniu niewydolności serca lub świeżego zawału mięśnia sercowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania
Axudan można przyjmować niezależnie od posiłków, popijając wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i zastój żółci.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z suplementami potasu, lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, zamiennikami soli zawierającymi potas lub z innymi lekami, które mogą zwiększyć stężenie potasu (m.in. z heparyną). Należy kontrolować stężenie potasu.

Zaburzenia czynności nerek
Dotąd brak doświadczenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u pacjentów z klirensem kreatyniny <10 ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego walsartan należy stosować u nich ostrożnie. Modyfikacja dawki dla dorosłych pacjentów z klirensem kreatyniny >10 ml/min nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt Axudan należy stosować ostrożnie u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby bez zastoju żółci (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni
U pacjentów ze znacznym niedoborem sodu i (lub) odwodnionych, np. na skutek przyjmowania dużych dawek leków moczopędnych, w rzadkich przypadkach na początku leczenia produktem Axudan może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Niedobory te należy wyrównać przed rozpoczęciem leczenia produktem Axudan, na przykład zmniejszając dawkę leku moczopędnego.

Zwężenie tętnicy nerkowej
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu Axudan u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki.
Krótkotrwałe podawanie produktu Axudan 12 pacjentom z wtórnym nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, spowodowanym jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, nie wywołało istotnych zmian hemodynamicznych w nerkach oraz nie wpłynęło na stężenie kreatyniny w surowicy lub azotu mocznikowego (BUN) we krwi. Jednak inne leki wpływające na układ renina-angiotensyna mogą zwiększać stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, dlatego zaleca się kontrolowanie czynności nerek u pacjentów leczonych walsartanem.

Przeszczepienie nerki
Obecnie brak doświadczenia dotyczącego bezpiecznego stosowania produktu Axudan u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie powinni być leczeni produktem Axudan, gdyż mają oni niską aktywność układu renina-angiotensyna.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca
Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II (AIIRA) podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie produktu z grupy AIIRA i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego
Jednoczesne stosowanie kaptoprylu i walsartanu nie wykazało żadnej dodatkowej korzyści, natomiast zwiększyło ryzyko działań niepożądanych w porównaniu do monoterapii każdym z tych leków (patrz punkty 4.2 i 5.1). Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania walsartanu z inhibitorem ACE.
Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów po zawale mięśnia sercowego. Ocena stanu pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).
Stosowanie produktu Axudan u pacjentów po zawale mięśnia sercowego często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, lecz przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).

Niewydolność serca
U pacjentów z niewydolnością serca jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego i produktu Axudan nie wykazało żadnej klinicznej korzyści (patrz punkt 5.1). Takie leczenie skojarzone wyraźnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych i dlatego nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie pacjentów z niewydolnością serca. Ocena stanu pacjentów z niewydolnością serca powinna zawsze obejmować ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.2).
Stosowanie produktu Axudan u pacjentów z niewydolnością serca często powoduje niewielkie zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, ale przerwanie leczenia ze względu na utrzymujące się objawy niedociśnienia nie jest zwykle konieczne pod warunkiem przestrzegania zaleconego dawkowania (patrz punkt 4.2).
U pacjentów, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna (np. u pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca), leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny powodowało oligurię i (lub) postępującą azotemię, a w rzadkich przypadkach ostrą

niewydolność nerek i (lub) zgon pacjenta. Walsartan jest antagonistą angiotensyny II, dlatego nie można wykluczyć, że stosowanie produktu Axudan może spowodować zaburzenia czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min i pacjentów poddawanych dializie, dlatego stosowanie walsartanu w tej grupie pacjentów nie jest zalecane. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 5.2). Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy. Dotyczy to zwłaszcza sytuacji, gdy walsartan jest stosowany u pacjentów z innymi zaburzeniami (gorączka, odwodnienie), które mogą upośledzać czynność nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Podobnie jak u dorosłych, stosowanie produktu Axudan jest przeciwwskazane u dzieci i młodzieży z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, żółciową marskością wątroby oraz u pacjentów z zastojem żółci (patrz punkty 4.3 i 5.2). Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu Axudan u dzieci i młodzieży z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Dawka walsartanu dla tych pacjentów nie powinna być większa niż 80 mg.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE opisywano odwracalne zwiększenie w surowicy stężenia litu oraz jego toksyczności. Ze względu na brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania walsartanu i litu, takie skojarzone leczenie nie jest zalecane. Jeśli jednoczesne stosowanie obu leków jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli zawierające potas oraz inne substancje, które mogą zwiększyć stężenie potasu
Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walsartanu i produktu leczniczego, wpływającego na stężenie potasu, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym wybiórcze inhibitory COX-2, kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g/dobę i niewybiórcze NLPZ
Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów angiotensyny II i NLPZ może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Ponadto jednoczesne stosowanie antagonistów angiotensyny II i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek oraz hiperkaliemii. Dlatego na początku leczenia zalecane jest kontrolowanie czynności nerek, a także odpowiednie nawodnienie pacjenta.

Inne
W badaniach interakcji walsartanu nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji z żadną z wymienionych substancji: cymetydyną, warfaryną, furosemidem, digoksyną, atenololem, indometacyną, hydrochlorotiazydem, amlodypiną i glibenklamidem.

Dzieci i młodzież
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży, gdzie często współistnieją zaburzenia czynności nerek, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania walsartanu i innych substancji hamujących układ renina-angiotensyna-aldosteron ze względu na możliwość zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do AIIRA, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia AIIRA, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie AIIRA należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że stosowanie AIIRA w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz także punkt 5.3. Jeśli narażenie na AIIRA wystąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.
Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały AIIRA, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz także punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu walsartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się przyjmowania produktu Axudan, a preferowane jest stosowanie produktów o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność
Walsartan nie wpływał niekorzystnie na sprawność reprodukcyjną samców i samic szczura po podaniu doustnym dawek do 200 mg/kg mc./dobę. Dawka ta jest 6-krotnie większa od maksymalnej dawki zalecanej dla ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (obliczenia zakładają podanie doustne dawki 320 mg/dobę pacjentowi o masie ciała 60 kg).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów. Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub znużenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ogólna częstość działań niepożądanych była porównywalna z grupą placebo i zgodna z farmakologicznym działaniem walsartanu. Częstość działań niepożądanych nie miała związku z dawką lub czasem trwania leczenia, a także z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Działania niepożądane opisywane w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych wymieniono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości (najczęstsze jako pierwsze), stosując następujące definicje: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000), włącznie z pojedynczymi

przypadkami. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.
Żadnym działaniom niepożądanym opisywanym po wprowadzeniu produktu do obrotu i w badaniach laboratoryjnych nie można było przypisać częstości występowania, dlatego zaliczono je do kategorii „częstość nieznana".

- Nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, neutropenia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Częstość nieznana	Niewydolność nerek 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 badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat. Poza pojedynczymi zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego (takimi jak ból brzucha, nudności, wymioty) oraz zawrotami głowy, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem rodzaju, częstości i nasilenia działań niepożądanych między profilem bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat, a wcześniej notowanym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych.

Ocena funkcji neuropoznawczych oraz rozwoju dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 16 lat nie wykazała, aby trwające do jednego roku leczenie produktem Axudan miało ogólnie niekorzystny, istotny klinicznie wpływ.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u 90 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, kontynuowanym jako roczne przedłużone badanie otwarte, odnotowano dwa zgony i pojedyncze przypadki znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz. Zdarzenia te wystąpiły w populacji pacjentów z istotnymi współistniejącymi chorobami. Nie ustalono związku przyczynowego ze

stosowaniem produktu Axudan. W drugim badaniu, do którego włączono losowo 75 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat, nie odnotowano żadnych przypadków znacznego zwiększenia aktywności aminotransferaz ani zgonów związanych z leczeniem walsartanem.

Hiperkaliemia występowała częściej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat z przewlekłą chorobą nerek.

Profil bezpieczeństwa stwierdzany w kontrolowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca różni się od ogólnego profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Może to mieć związek z podstawową chorobą pacjenta. Niżej wymieniono działania niepożądane, które występowały u dorosłych pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego i (lub) z niewydolnością serca.

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Nadwrażliwość, w tym choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często	Hiperkaliemia
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia potasu w surowicy
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zawroty głowy przy zmianie położenia ciała
Niezbyt często	Omdlenie, ból głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Częstość nieznana	Zapalenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często	Nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Częstość nieznana	Zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy
Częstość nieznana	Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana	Bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy
Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Osłabienie, uczucie zmęczenia

4.9 Przedawkowanie

Objawy
Przedawkowanie produktu Axudan może powodować znaczne niedociśnienie tętnicze, z możliwością zaburzeń świadomości, zapaści krążeniowej i (lub) wstrząsu.

Leczenie
Postępowanie lecznicze zależy od czasu zażycia leku i rodzaju oraz ciężkości objawów. Najważniejsze jest ustabilizowanie krążenia.
Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy ułożyć na plecach i wyrównać objętość krwi krążącej.
Usunięcie walsartanu z organizmu metodą hemodializy jest mało prawdopodobne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora angiotensyny II.
Kod ATC: C09CA03

Walsartan jest aktywnym po podaniu doustnym, silnym i specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (Ang II). Działa wybiórczo na podtyp receptora AT_1, odpowiedzialny za znane działania angiotensyny II. Zwiększone stężenie angiotensyny II w osoczu po zablokowaniu przez walsartan receptora AT_1 może pobudzać niezablokowany receptor AT_2, co wydaje się równoważyć działanie receptora AT_1. Walsartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do receptora AT_1 i ma dużo większe (około 20 000 razy) powinowactwo do receptora AT_1 niż do receptora AT_2. Wiadomo, że walsartan blokuje lub wiąże się z innymi receptorami hormonalnymi lub kanałami jonowymi o znanej, istotnej roli w regulacji układu krążenia. Walsartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (znanej również jako kininaza II), która przekształca angiotensynę I w angiotensynę II i powoduje rozpad bradykininy. Walsartan nie wpływa na konwertazę angiotensyny i nie nasila działania bradykininy lub substancji P. Z tego względu wywoływanie kaszlu przez antagonistów angiotensyny II jest mało prawdopodobne. W badaniach klinicznych, w których walsartan był porównywany z inhibitorem ACE, częstość występowania suchego kaszlu była znamiennie mniejsza ($p<0,05$) u pacjentów leczonych walsartanem niż u pacjentów leczonych inhibitorem ACE (odpowiednio 2,6% vs. 7,9%). W badaniu klinicznym u pacjentów z suchym kaszlem podczas leczenia inhibitorami ACE w wywiadzie, kaszel wystąpił u 19,5% badanych osób otrzymujących walsartan i u 19,0% otrzymujących tiazydowe leki moczopędne w porównaniu z 68,5% osób leczonych inhibitorem ACE ($p<0,05$).

Nadciśnienie tętnicze
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym walsartan powodował zmniejszenie ciśnienia bez wpływu na częstość tętna.
U większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe po doustnym podaniu pojedynczej dawki występuje w ciągu 2 godzin, a największe obniżenie ciśnienia krwi uzyskuje się w ciągu 4 do 6 godzin. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przez 24 godziny od podania leku. Po podaniu dawek wielokrotnych działanie przeciwnadciśnieniowe staje się znaczące w ciągu 2 tygodni, a maksymalne działanie uzyskuje się w ciągu 4 tygodni. Działanie to utrzymuje się w trakcie długotrwałego leczenia. Istotne, dodatkowe zmniejszenie ciśnienia krwi uzyskuje się dodając do schematu leczenia hydrochlorotiazyd.
Nagłe odstawienie walsartanu nie wiązało się z nadciśnieniem „z odbicia” lub wystąpieniem innych zdarzeń niepożądanych.
Wykazano, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 oraz mikroalbuminurią walsartan zmniejsza wydalanie albumin w moczu. W badaniu MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) oceniano zmniejszenie wydalania albumin w moczu (ang. UAE - urinary albumin excretion) po podaniu walsartanu (80-160 mg raz na dobę) w porównaniu z amlodypiną (5-10 mg raz na dobę) u 332 pacjentów z cukrzycą typu 2 (średni wiek: 58 lat; 265 mężczyzn) z mikroalbuminurią (walsartan:

58 µg/min; amlodypina: 55,4 µg/min), prawidłowym lub wysokim ciśnieniem tętniczym krwi oraz zachowaną czynnością nerek (stężenie kreatyniny we krwi <120 µmol/l). Po 24 tygodniach wartość UAE zmniejszyła się (p<0,001) o 42% (-24,2 µg/min; 95%CI: –40,4 do –19,1) w grupie otrzymującej walsartan i o około 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 do 14,9) u pacjentów otrzymujących amlodypinę, mimo że zmniejszenie ciśnienia tętniczego w obu grupach było podobne.
W badaniu DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) badano skuteczność walsartanu w zmniejszaniu wartości UAEu 391 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (150/88 mmHg) i cukrzycą typu 2 oraz albuminurią (średnio 102 µg/min; zakres 20-700 µg/min) i zachowaną czynnością nerek (średnie stężenie kreatyniny w surowicy 80 µmol/l). Pacjentów przydzielono losowo do jednej z 3 grup otrzymującej przez 30 tygodni walsartan (w dawce, odpowiednio, 160 mg, 320 mg i 640 mg raz na dobę). Celem badania było określenie optymalnej dawki walsartanu, która zmniejszałaby albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2. Po 30 tygodniach leczenia wartość UAE była znacząco zmniejszona w stosunku do wartości początkowej: o 36% w grupie otrzymującej walsartan w dawce 160 mg (95%CI: 22 do 47%) i o 44% w grupie otrzymującej dawkę 320 mg (95%CI: 31 do 54%). Wnioskiem z badania było stwierdzenie, że walsartan w dawce 160-320 mg znacząco klinicznie zmniejsza albuminurię u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2.

Stan po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego
Badanie VALIANT (ang. VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion*)* było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym u 14 703 pacjentów z ostrym zawałem mięśnia sercowego i z objawami przedmiotowymi, podmiotowymi lub radiologicznymi zastoinowej niewydolności serca i (lub) potwierdzeniem lewokomorowej niewydolności skurczowej (objawiającej się frakcją wyrzutową serca ≤40% w wentrykulografii radioizotopowej lub ≤35% w echokardiografii lub angiografii kontrastowej). W czasie od 12 godzin do 10 dni od wystąpienia objawów zawału mięśnia sercowego pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej walsartan, grupy otrzymującej kaptopryl lub grupy otrzymującej walsartan w skojarzeniu z kaptoprylem. Średni czas leczenia wynosił dwa lata. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił czas do wystąpienia zgonu niezależnie od jego przyczyny.
Walsartan był równie skuteczny jak kaptopryl w zmniejszaniu umieralności niezależnej od przyczyny po zawale mięśnia sercowego. Odsetek zgonów niezależnie od przyczyny był podobny we wszystkich grupach (walsartan 19,9%, kaptopryl 19,5% i walsartan + kaptopryl 19,3%). Skojarzone leczenie walsartanem i kaptoprylem nie dostarczyło żadnych dodatkowych korzyści w porównaniu do samego kaptoprylu. Nie stwierdzono różnic w odniesieniu do umieralności niezależnej od przyczyny między walsartanem a kaptoprylem w zależności od wieku, płci, rasy, leczenia podstawowego lub choroby podstawowej. Walsartan skutecznie wydłużał też czas przeżycia i zmniejszał umieralność z przyczyn sercowo-naczyniowych, skracał czas hospitalizacji z powodu niewydolności serca, częstość powtórnego zawału mięśnia sercowego, przywróconej czynności serca po jej zatrzymaniu i udaru niezakończonego zgonem (drugorzędowy złożony punkt końcowy).
Profil bezpieczeństwa walsartanu był zgodny z przebiegiem klinicznym leczenia pacjentów z powodu niedawno przebytego zawału serca.
W odniesieniu do czynności nerek, podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy obserwowano u 4,2% pacjentów leczonych walsartanem, 4,8% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 3,4% pacjentów leczonych kaptoprylem. Przerwanie leczenia na skutek zaburzeń czynności nerek różnego rodzaju miało miejsce u 1,1% pacjentów leczonych walsartanem, 1,3% pacjentów leczonych walsartanem z kaptoprylem i u 0,8% pacjentów leczonych kaptoprylem. Ocena czynności nerek powinna stanowić element oceny stanu pacjentów po przebytym zawale mięśnia sercowego.
Nie było różnic w umieralności ze wszystkich przyczyn, umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz chorobowości, gdy leki beta-adrenolityczne podawano w skojarzeniu z walsartanem i kaptoprylem, z samym walsartanem lub samym kaptoprylem. Niezależnie od zastosowanego leku, umieralność była mniejsza w grupie pacjentów leczonych beta-adrenolitykiem, co potwierdza znane korzyści ze stosowania beta-adrenolityków w tej populacji.

Niewydolność serca
Badanie Val-HeFT (ang. Valsartan Heart Failure Trial) było randomizowanym, kontrolowanym, międzynarodowym badaniem klinicznym, porównującym walsartan z placebo pod względem chorobowości i umieralności u 5010 pacjentów z niewydolnością serca klasy II wg NYHA (62%), klasy III (36%) i klasy IV (2%), otrzymujących standardowe leczenie, z frakcją wyrzutową lewej komory <40%

i wskaźnikiem wymiaru końcoworozkurczowgo lewej komory >2,9 cm/m^2. Podstawowe leczenie obejmowało inhibitory ACE (93%), leki moczopędne (86%), digoksynę (67%) i leki beta-adrenolityczne (36%). Średni okres obserwacji wyniósł blisko dwa lata. Średnia dobowa dawka produktu Axudan w tym badaniu wynosiła 254 mg. Badanie miało dwa pierwszorzędowe punkty końcowe: śmiertelność ogólną (czas przeżycia) oraz umieralność i chorobowość związana z niewydolnością serca (czas do pierwszego incydentu chorobowego), zdefiniowana jako zgon, nagły zgon z reanimacją, hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub dożylne podawanie leków inotropowych albo rozszerzających naczynia, przez co najmniej 4 godziny, bez hospitalizacji.
Śmiertelność ogólną była podobna (różnica nieznamienna) w grupie walsartanu (19,7%) i w grupie placebo (19,4%). Podstawową korzyścią było zmniejszenie o 27,5% ryzyka w czasie do pierwszej hospitalizacji z powodu niewydolności serca (13,9% vs. 18,5%). Wyniki wskazujące wyższość placebo obserwowano u tych pacjentów, u których zastosowano leczenie skojarzone inhibitorem ACE, beta-adrenolitykiem i walsartanem.
W podgrupie pacjentów, którzy nie otrzymywali inhibitora ACE (n=366) korzyści w odniesieniu do chorobowości były największe. W tej podgrupie śmiertelność ogólna była znacząco zmniejszona (o 33%) w grupie otrzymującej walsartan w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (95% CI: -6% do 58%) (17,3% w grupie walsartanu vs. 27,1% w grupie placebo), a umieralność i chorobowość łącznie były niższe o 44% (24,9% w grupie walsartanu vs. 42,5% w grupie placebo).
U pacjentów otrzymujących inhibitor ACE bez beta-adrenolityku śmiertelność ogólna była podobna (różnica nieznamienna) w grupie walsartan (21,8% i grupie placebo (22,5%). Łączne ryzyko umieralności i chorobowości były znamiennie zmniejszone o 18,3% (95% CI: 8% do 28%) w grupie walsartanu w porównaniu z placebo (31,0% vs. 36,3%).
W całej populacji, która wzięła udział w badaniu Val-HeFT, u pacjentów leczonych walsartanem stwierdzono znaczącą poprawę wg kryteriów NYHA, a także objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca, obejmujących duszność, uczucie zmęczenia, obrzęki i trzeszczenia u podstawy płuc, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Jakość życia pacjentów leczonych walsartanem była lepsza niż w grupie placebo, co wykazała zmiana w punktacji wg Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life w stosunku do wartości początkowej. W punkcie końcowym badania frakcja wyrzutowa u pacjentów leczonych walsartanem była znacząco zwiększona, wymiar końcoworozkurczowy lewej komory znacząco zmniejszony w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Nadciśnienie tętnicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe walsartanu oceniano w czterech randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą u 561 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 18 lat oraz u 165 dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat. Najczęstszymi współistniejącymi chorobami, które mogły przyczynić się do rozwoju nadciśnienia tętniczego u dzieci włączonych do tych badań, były zaburzenia nerek i układu moczowego oraz otyłość.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku 6 lat lub starszych
W badaniu klinicznym z udziałem 261 pediatrycznych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 16 lat, pacjenci o masie ciała <35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 10, 40 lub 80 mg (dawki małe, średnie i duże), a pacjenci o masie ciała ≥35 kg otrzymywali tabletki walsartanu w dawce dobowej 20, 80 lub 160 mg (dawki małe, średnie i duże). Pod koniec dwutygodniowego okresu leczenia walsartan zmniejszał zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w sposób zależny od dawki. Ogólnie, trzy wielkości dawek walsartanu (małe, średnie i duże) spowodowały istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego wobec wartości wyjściowych o, odpowiednio, 8, 10 i 12 mmHg. Pacjentów ponownie przydzielono losowo albo do grupy, która w dalszym ciągu otrzymywała tę samą dawkę walsartanu, albo do grupy otrzymującej tym razem placebo. U pacjentów, którzy kontynuowali leczenie średnimi lub dużymi dawkami walsartanu, najmniejsze wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o -4 i -7 mmHg mniejsze od wartości uzyskanych w grupie placebo. U pacjentów leczonych małymi dawkami walsartanu najmniejsze skurczowe ciśnienie tętnicze było podobne do obserwowanego w grupie placebo.

Ogólnie, zależne od dawki przeciwnadciśnieniowe działanie walsartanu było spójne we wszystkich zróżnicowanych demograficznie podgrupach.

W innym badaniu klinicznym z udziałem 300 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do 18 lat, pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 12 tygodni tabletki walsartanu lub enalaprylu. Dzieci o masie ciała między ≥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. Zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego było porównywalne u pacjentów otrzymujących walsartan i u pacjentów leczonych enalaprylem (odpowiednio 15 mmHg i 14 mmHg) (wartość p <0,0001 w badaniu równoważności). Podobne wyniki obserwowano dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ze zmniejszeniem o 9,1 mmHg w grupie walsartanu i 8,5 mmHg w grupie enalaprylu.

Doświadczenie kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat
Dwa badania kliniczne przeprowadzono u dzieci w wieku od 1 roku do 6 lat (odpowiednio 90 i 75 uczestników). Do badań nie włączono dzieci 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 walsartan w większych dawkach powodował większe obniżenie ciśnienia tętniczego, jednak zależność reakcji na leczenie od dawki nie osiągnęła znamienności statystycznej, a różnica między grupą otrzymującą walsartan a grupą przyjmującą placebo nie była istotna. Ze względu na te niezgodności stosowanie walsartanu w tej grupie wiekowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.8).
Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań z produktem Axudan we wszystkich podgrupach pacjentów pediatrycznych z niewydolnością serca oraz z niewydolnością serca po świeżo przebytym zawale mięśnia sercowego. Patrz punkt 4.2, informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Walsartan podany sam doustnie w postaci tabletek osiąga on maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 2 do 4 godzin, a w postaci roztworu w ciągu 1 do 2 godzin. Średnia całkowita biodostępność po podaniu tabletek i roztworu wynosi, odpowiednio, 23% i 39%. Pokarm zmniejsza ekspozycję (mierzoną jako AUC) na walsartan o około 40%, a maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) o około 50%, jednak po upływie około 8 godzin po podaniu stężenie walsartanu w osoczu pacjentów, którzy przyjęli lek po posiłku oraz pacjentów, którzy przyjęli lek na czczo, było zbliżone. Zmniejszeniu wartości AUC nie towarzyszy klinicznie istotne osłabienie działania leczniczego, dlatego walsartan można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja
Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym walsartanu po podaniu dożylnym wynosi około 17 litrów, co wskazuje, że walsartan nie ulega rozległej dystrybucji do tkanek. Walsartan wiąże się silnie z białkami osocza (94-97%), głównie z albuminą.

Metabolizm
Walsartan nie podlega znaczącemu metabolizmowi, gdyż zaledwie 20% podanej dawki wykrywane jest w postaci metabolitów. W osoczu wykryto obecność hydroksymetabolitu w małych stężeniach (mniej niż 10% wartości AUC dla walsartanu). Metabolit ten nie jest aktywny farmakologicznie.

Wydalanie
Walsartan wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji ($t_{1/2\alpha}$ <1 h i $t_{1/2\beta}$ około 9 h). Walsartan jest głównie w postaci niezmienionej poprzez żółć z kałem (około 83% dawki) i drogą nerkową w moczu (około 13% dawki). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy walsartanu wynosi około 2 l/godzinę, a klirens nerkowy 0,62 l/godzinę (co stanowi około 30% klirensu całkowitego). Okres półtrwania walsartanu wynosi 6 godzin.

U pacjentów z niewydolnością serca
Średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia i okres półtrwania walsartanu w fazie eliminacji u pacjentów z niewydolnością serca są podobne do wartości obserwowanych u zdrowych ochotników. Wartości AUC i C_{max} dla walsartanu zwiększają się prawie proporcjonalnie do zwiększającej się dawki w klinicznym zakresie dawkowania (od 40 mg do 160 mg dwa razy na dobę). Średni współczynnik kumulacji wynosi około 1,7. Pozorny klirens walsartanu po podaniu doustnym wynosi około 4,5 l/godzinę. Wiek nie wpływa na wartość klirensu u pacjentów z niewydolnością serca.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
U niektórych pacjentów w podeszłym wieku obserwowano nieco zwiększoną ekspozycję ogólnoustrojową na walsartan w porównaniu z osobami młodymi, jednak nie miało to jakiegokolwiek znaczenia klinicznego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Zgodnie z oczekiwaniami w stosunku do substancji, której klirens nerkowy stanowi tylko 30% całkowitego klirensu osoczowego, nie obserwowano korelacji między czynnością nerek a ogólnoustrojową ekspozycją na walsartan. Modyfikacja dawki dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny >10 ml/min) nie jest zatem konieczna. Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania walsartanu u pacjentów, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min oraz u pacjentów poddawanych dializie, walsartan należy stosować u tych pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.2 i 4.4). Walsartan jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego usunięcie go metodą dializy jest mało prawdopodobne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Około 70% wchłoniętej dawki wydalane jest w żółci, zasadniczo w niezmienionej postaci. Walsartan nie podlega istotnemu metabolizmowi. U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby obserwowano podwojenie wartości AUC w porównaniu do osób zdrowych. Nie stwierdzono jednak żadnej zależności pomiędzy stężeniem walsartanu w osoczu a stopniem upośledzenia czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu Axudan u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny <30 ml/min oraz pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania walsartanu w tej grupie pacjentów. Modyfikacja dawki dla dzieci i młodzieży z klirensem kreatyniny >30 ml/min nie jest konieczna. Podczas leczenia walsartanem należy ściśle kontrolować czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. U szczurów podawanie walsartanu w dawkach toksycznych dla matek (600 mg/kg mc./dobę) w ostatnich dniach ciąży i w okresie laktacji powodowało mniejszą przeżywalność, mniejszą masę ciała i opóźniony rozwój (oddzielenie małżowin usznych i otwarcie przewodu słuchowego) potomstwa (patrz punkt 4.6). Dawki stosowane u szczurów (600 mg/kg mc./dobę) były około 18 razy większe od maksymalnej

dawki zalecanej u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).
W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowanie dużych dawek walsartanu (od 200 do 600 mg/kg mc.) powodowało u szczurów zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocyty, hemoglobina, hematokryt) i zmiany w hemodynamice nerek (nieznaczne zwiększenie stężenia mocznika w osoczu, rozrost kanalików nerkowych i bazofilię u samców). Dawki podawane szczurom (od 200 do 600 mg/kg mc.) są około 6- i 18-krotnie większe niż maksymalna dawka zalecana u ludzi w przeliczeniu na mg/m^2 pc. (Odpowiada to dawce doustnej 320 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg). U małp szerokonosych podanie zbliżonych dawek wywoływało podobne, choć cięższe zmiany, zwłaszcza w nerkach, gdzie zmiany doprowadziły do nefropatii, ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny. U obydwu gatunków zwierząt obserwowano również rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego. Uznano, że wszystkie zmiany były spowodowane farmakologicznym działaniem walsartanu, który powoduje długo utrzymujące się niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza u małp szerokonosych. Wydaje się, że rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nie ma żadnego znaczenia u ludzi w przypadku stosowania walsartanu w dawkach terapeutycznych.

Dzieci i młodzież

Codzienne doustne podawanie nowonarodzonym lub młodym szczurom (od 7. do 70. dnia po urodzeniu) walsartanu w dawce wynoszącej zaledwie 1 mg/kg mc./dobę (co stanowi około 10-35% maksymalnej zalecanej dawki dla dzieci i młodzieży, 4 mg/kg mc./dobę, obliczonej na podstawie ekspozycji ogólnoustrojowej) 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 podczas leczenia szczurów w pierwszych 13 dniach życia. Okres ten pokrywa się z 36. tygodniem ciąży u ludzi, a sporadycznie może wydłużyć się do 44 tygodni od poczęcia. W badaniu na młodych osobnikach szczury otrzymywały dawki walsartanu do 70. dnia po urodzeniu i nie można wykluczyć wpływu leczenia na dojrzewanie nerek (4-6 tygodni po urodzeniu). U ludzi czynnościowe dojrzewanie nerek jest procesem zachodzącym w pierwszym roku życia, dlatego nie można wykluczyć, że dane te mają znaczenie kliniczne dla dzieci w wieku <1 roku, podczas gdy dane niekliniczne nie budzą zastrzeżeń w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci starszych niż 1 rok.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 8000
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PVDC
Blister z folii PVC/PE/PVDC
Blister z folii PA/Aluminium/PVC
Wszystkie blistry są powleczone folią aluminiową zapieczętowaną na gorąco lakierem (winyl/akryl).

Wielkość opakowań:
Jedno opakowanie zawiera 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 lub 280 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO