Sp.zn. sukls350008/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety

Kylotan Neo 160 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety:

jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 80 mg.

Kylotan Neo 160 mg potahované tablety:

jedna potahovaná tableta obsahuje valsartanum 160 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety:

růžové podlouhlé bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "C 74", na druhé straně půlicí rýha. Délka tablety je 15 mm, šířka je 6 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Kylotan Neo 160 mg potahované tablety:

růžové podlouhlé bikonvexní potahované tablety, na jedné straně vyraženo "C 75", na druhé straně půlicí rýha. Délka tablety je 18 mm, šířka je 8 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých a hypertenze u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let.

Recentní infarkt myokardu

Léčba klinicky stabilních dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním nebo asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory po recentním (12 hodin - 10 dní) infarktu myokardu (viz body 4.4 a 5.1).

Srdeční selhání

Léčba dospělých pacientů se symptomatickým srdečním selháním, pokud inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nejsou tolerovány, nebo u pacientů s intolerancí k beta-blokátorům jako přídatná terapie k inhibitorům ACE, když nelze podat antagonisty mineralokortikoidních receptorů (viz body 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypertenze

Doporučená počáteční dávka přípravku Kylotan Neo je 80 mg jednou denně. Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů. U některých pacientů, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven, může být dávka zvýšena na 160 mg a maximálně na 320 mg.

Kylotan Neo může být také podáván s jinými přípravky k léčbě hypertenze (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Užívání společně s diuretikem, jako je hydrochlorothiazid, vede u těchto pacientů k ještě většímu snížení krevního tlaku.

Recentní infarkt myokardu

U klinicky stabilních pacientů může být léčba zahájena již 12 hodin po infarktu myokardu. Po počáteční dávce dvakrát denně 20 mg* by měl být valsartan titrován na 40 mg**, 80 mg a 160 mg dvakrát denně v průběhu několika následujících týdnů.

Cílová maximální dávka je 160 mg dvakrát denně. Obecně je doporučováno, aby pacienti dosáhli dávky 80 mg dvakrát denně během dvou týdnů od zahájení léčby a aby cílové maximální dávky, 160 mg dvakrát denně, bylo dosaženo během tří měsíců, podle pacientovy snášenlivosti. Pokud nastane u pacienta symptomatická hypotenze nebo dysfunkce ledvin, mělo by být rozhodnuto o snížení dávky.

Valsartan může být použit u pacientů léčených jinými terapiemi stavu po infarktu myokardu, například trombolytiky, kyselinou acetylsalicylovou, beta blokátory, statiny a diuretiky. Kombinace s inhibitory ACE se nedoporučuje (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu by mělo vždy obsahovat vyhodnocení funkce ledvin.

* Dávku 20 mg není možné získat za použití tohoto léčivého přípravku. V případě dávky 20 mg je nutné použít přípravky jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

** Dávku 40 mg je možné získat za použití 80mg tablety, kterou lze rozdělit na stejné dávky.

Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka přípravku Kylotan Neo je 40 mg dvakrát denně (dávku 40 mg je možné získat za použití 80mg tablety, kterou lze rozdělit na stejné dávky). Vytitrování na 80 mg a 160 mg dvakrát denně by mělo být provedeno v intervalech nejméně dvou týdnů na nejvyšší dávku tolerovanou pacientem.

Mělo by být rozhodnuto o snížení dávky souběžně užívaných diuretik. Maximální denní dávka podaná v klinických studiích byla 320 mg v rozdělených dávkách.

Valsartan může být podáván s další léčbou srdečního selhání. Nicméně trojkombinace inhibitoru ACE, valsartanu a beta-blokátoru nebo kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.1). Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin.

Další informace pro zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u dospělých pacientů s clearance kreatininu >10 ml/min není požadována (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Kylotan Neo je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2.). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg.

Pediatrická populace

Hypertenze u dětí

Děti a dospívající ve věku od 6 do 18 let

Úvodní dávka je 40 mg** jednou denně u dětí vážících méně než 35 kg a 80 mg jednou denně u dětí vážících 35 kg a více. Dávka by měla být upravována na základě odpovědi krevního tlaku. Maximální dávky studované v klinických hodnoceních naleznete v tabulce níže. Vyšší dávky nebyly studovány, a proto nejsou doporučeny.

Hmotnost	Maximální dávka sledovaná v klinických hodnoceních
≥18 kg až <35 kg	80 mg
≥35 kg až <80 kg	160 mg
≥80 kg až ≤160 kg	320 mg

** Dávku 40 mg je možné získat za použití 80mg tablety, kterou lze rozdělit na stejné dávky.

Děti mladší 6 let

Dostupná data jsou popsána v bodech 4.8, 5.1 a 5.2. Nicméně bezpečnost a účinnost valsartanu u dětí od 1 do 6 let nebyla stanovena.

Použití u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let s poruchou funkce ledvin

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min a pediatrických pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávky. Mají být důkladně monitorovány funkce ledvin a hladiny draslíku v séru (viz body 4.4 a 5.2).

Použití u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 18 let s poruchou funkce jater

Tak jako u dospělých je přípravek Kylotan Neo kontraindikován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). Existuje pouze omezená klinická zkušenost s valsartanem u pediatrických pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů nemá dávka valsartanu překročit 80 mg.

Srdeční selhání a recentní infarkt myokardu u pediatrických pacientů

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není přípravek Kylotan Neo doporučen k léčbě srdečního selhání a recentního infarktu myokardu u dětí a dospívajících do 18 let.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Kylotan Neo může být užíván nezávisle na jídle a má být podáván s vodou.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžká porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Kylotan Neo s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s onemocněním diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperkalemie

Souběžné použití se suplementy obsahujícími draslík, diuretiky šetřícími draslík, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými látkami, které mohou zvýšit hladiny draslíku (heparin, atd.) není doporučeno. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby.

Porucha funkce ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by měl být valsartan používán u těchto pacientů s opatrností. Úprava dávky u pacientů s clearance kreatininu > 10 ml/min není požadována (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater bez cholestázy má být přípravek Kylotan Neo používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti se ztrátami sodíku a/nebo objemu tekutin

U pacientů se závažně sníženými hladinami sodíku a/nebo s deplecí tekutin, jako jsou pacienti užívající vysoké dávky diuretik, může výjimečně po zahájení léčby přípravkem Kylotan Neo dojít k symptomatické hypotenzi. Deplece sodíku a/nebo tekutin má být upravena před zahájením léčby přípravkem Kylotan Neo, například snížením dávky diuretika.

Stenóza renální artérie

U pacientů s bilaterální stenózou ledvinných artérií nebo stenózou artérie jediné ledviny nebylo prokázáno bezpečné použití valsartanu.

Krátkodobé podávání valsartanu dvanácti pacientům s renovaskulární hypertenzí sekundární k unilaterální stenóze ledvinné artérie nezpůsobilo žádné signifikantní změny v renální hemodynamice, hladině kreatininu v séru nebo hladině močovinového dusíku v krvi (BUN). Přesto mohou jiné látky, které ovlivňují systém renin-angiotenzin zvýšit hladinu močoviny v krvi a hladinu kreatininu v séru u pacientů s unilaterální stenózou ledvinné artérie, a proto je doporučeno monitorování funkce ledvin u pacientů léčených valsartanem.

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním valsartanu u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nemají být léčeni přípravkem Kylotan Neo, protože jejich systém renin-angiotenzin není aktivovaný.

Stenóza aortální a dvojcípé chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Jako u všech ostatních vazodilatancií je speciální opatrnost indikována u pacientů trpících stenózou aortální nebo dvojcípé chlopně nebo hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií (HOCM).

Těhotenství

Léčba antagonisty receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru pro angiotenzin II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru pro angiotenzin II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Recentní infarkt myokardu

U kombinace kaptoprilu a valsartanu nebyl pozorován další klinický přínos, ale naopak bylo zvýšeno riziko nežádoucích účinků v porovnání s léčbou jednotlivými přípravky (viz body 4.2 a 5.1). Proto není kombinace valsartanu s inhibitory ACE doporučena.

Při zahájení léčby u pacientů po infarktu myokardu má být dodržena opatrnost. Zhodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu má vždy zahrnovat vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2).

Užívání přípravku Kylotan Neo u pacientů po infarktu myokardu často vyústí v určité snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce o dávkování (viz bod 4.2).

Srdeční selhání

Riziko nežádoucích účinků, zejména hypotenze, hyperkalemie a snížené funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) se může zvýšit, pokud se přípravek Kylotan Neo používá v kombinaci s inhibitory ACE. U pacientů se srdečním selháním nebyl prokázán žádný klinický přínos pro trojkombinaci inhibitoru ACE, beta-blokátoru a přípravku Kylotan Neo (viz bod 5.1). Tato kombinace zřejmě zvyšuje riziko nežádoucích účinků, a proto se nedoporučuje. Trojkombinace inhibitoru ACE, antagonisty mineralokortikoidních receptorů a valsartanu se také nedoporučuje. Použití těchto kombinací má probíhat pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování renálních funkcí, elektrolytů a krevního tlaku.

Opatrnosti je třeba dbát při zahájení léčby u pacientů se srdečním selháním. Zhodnocení stavu pacientů se srdečním selháním musí vždy zahrnovat vyšetření funkce ledvin (viz bod 4.2).

Použití přípravku Kylotan Neo u pacientů se srdečním selháním často vede ke snížení krevního tlaku, ale přerušení léčby z důvodu pokračující symptomatické hypotenze není obvykle nutné, pokud jsou dodržovány instrukce týkající se dávkování (viz bod 4.2).

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů s těžkým městnavým srdečním selháním), byla léčba inhibitory ACE spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním renálním selháním a/nebo

úmrtím. Protože valsartan je blokátorem receptorů pro angiotenzin II, nelze vyloučit, že použití přípravku Kylotan Neo může být spojeno s poruchou funkce ledvin.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Angioedém v anamnéze

U pacientů léčených valsartanem byl hlášen angioedém, včetně otoků laryngu a glottis, působící obstrukci dýchacích cest a/nebo otok tváře, rtů, hltanu a/nebo jazyka; u některých pacientů se angioedém objevil již dříve při léčbě jinými přípravky, včetně ACE inhibitorů. Pacienti, u nichž se objevil angioedém, musí neprodleně přerušit užívání přípravku Kylotan Neo a přípravek Kylotan Neo jim nesmí být znovu podán (viz bod 4.8).

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Pediatrická populace

Porucha funkce ledvin

Použití u pediatrických pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min a pediatrických pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U dětských pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávky (viz body 4.2 a 5.2). Během léčby valsartanem mají být důkladně monitorovány funkce ledvin a hladiny draslíku v séru. To platí zejména v případech, kdy je valsartan podáván za přítomnosti dalších stavů (horečka, dehydratace) pravděpodobně vedoucích k poruchám funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Stejně jako u dospělých je přípravek Kylotan Neo kontraindikovaný u pediatrických pacientů s těžkou poruchou funkce jater, biliární cirhózou a u pacientů s cholestázou (viz body 4.3 a 5.2). Je jen omezená klinická zkušenost u pediatrických pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů nesmí dávka valsartanu přesáhnout 80 mg.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ARB, ACE inhibitorů nebo aliskirenu

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Během souběžného podání lithia s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo s antagonisty receptoru pro angiotenzin II včetně přípravku Kylotan Neo byl zaznamenán reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity. Pokud je použití této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru. Pokud jsou podávána také diuretika, může být riziko toxicity lithia pravděpodobně ještě vyšší.

Diuretika šetřící draslík, suplementy obsahující draslík, náhrady soli obsahující draslík a jiné látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku

Pokud je užívání léčivého přípravku, který ovlivňuje hladiny draslíku, v kombinaci s valsartanem nezbytné, je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v plasmě.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové >3 g/denně a neselektivních NSAIDs

Při souběžném podání antagonistů angiotenzinu II s NSAIDs může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Navíc může souběžné použití antagonistů angiotenzinu II a NSAIDs vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a ke zvýšení hladin draslíku v séru. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Transportéry

In vitro údaje naznačují, že valsartan je substrátem jaterního absorpčního transportního systému OATP1B1/OATP1B3 a jaterního effluxního transportéru MRP2. Klinický význam tohoto nálezu není známý. Současné podání inhibitorů absorpčních transportérů (např. rifampin, cyklosporin) nebo effluxních transportérů (např. ritonavir) může zvýšit systémovou expozici valsartanu. Při zahájení nebo ukončení současné léčby těmito látkami je nutná odpovídající péče.

Další

Ve studiích lékových interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu s následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid.

Pediatrická populace

U hypertenze dětí a dospívajících, u kterých jsou časté výchozí renální abnormality, je doporučena opatrnost při současném užití valsartanu a jiných látek, které inhibují systém renin-angiotenzin-aldosteron, což může zvýšit sérový draslík. Měly by být důkladně monitorovány funkce ledvin a hladiny draslíku v séru.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs) se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru pro angiotenzin II (AIIRAs) je během druhého a třetího trimestru těhotenství kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru pro

angiotenzin II, může pro tuto třídu léčiv existovat podobné riziko. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru pro angiotenzin II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru pro angiotenzin II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru pro angiotenzin II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru pro angiotenzin II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru pro angiotenzin II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz také body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení, není užívání přípravku Kylotan Neo doporučeno a jsou upřednostňovány alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

Fertilita

Valsartan neměl nežádoucí účinky na reprodukci u samců a samic potkanů po perorální dávce až 200 mg/kg/den. Tato dávka je 6násobkem maximální dávky doporučené pro člověka počítáno v mg/m^2 (výpočet předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta vážícího 60 kg).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů má být vzato v úvahu, že může výjimečně dojít k závrati nebo únavě.

4.8 Nežádoucí účinky

V kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů s hypertenzí byla celková incidence nežádoucích účinků (ADRs) srovnatelná s placebem a je konzistentní s farmakologií valsartanu. Incidence nežádoucích účinků nejevila závislost na dávce nebo délce léčby a nebyl prokázán také žádný vztah k pohlaví, věku nebo rase.

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích, po uvedení na trh a laboratorní nálezy jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčetnější první, a podle následující konvence: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10000 až <1/1000) velmi vzácné (<1/10000), a to včetně ojedinělých záznamů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

U všech nežádoucích účinků zaznamenaných po uvedení na trh a u laboratorních nálezů není možné použít žádnou četnost nežádoucích účinků, a proto jsou v tabulce uvedeny s četností „není známo".

- **Hypertenze**

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížený hemoglobin, snížený hematokrit, neutropenie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Závratě
Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Abdominální bolest
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů včetně zvýšené hladiny bilirubinu v séru
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Není známo	Angioedém, bulózní dermatitida, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Selhání a porucha funkce ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava

Pediatrická populace

Antihypertenzní účinek valsartanu byl vyhodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích (obě studie byly následovány pokračovací fází) a jedné otevřené studii. Tyto studie zahrnovaly 711 pediatrických pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let, jak s chronickým onemocněním ledvin (CKD - chronic kidney disease) tak bez něj, z nichž 560 pacientům byl podáván valsartan. S výjimkou ojedinělých gastrointestinálních onemocněních (jako je bolest břicha, nauzea, zvracení) a závratí, nebyly identifikovány žádné významné rozdíly v typu, četnosti a závažnosti nežádoucích účinků v bezpečnostním profilu pediatrických pacientů ve věku od 6 do méně než 18 let ve srovnání s dřívějšími hlášeními u dospělých pacientů.

Byla provedena souhrnná analýza 560 pediatrických hypertenzních pacientů (ve věku 6-17 let) léčených buď monoterapií valsartanem [n = 483], nebo kombinovanou antihypertenzní terapií včetně valsartanu [n = 77]. Z 560 pacientů mělo 85 pacientů (15,2 %) CKD (výchozí GFR < 90 ml/min/1,73 m^2). Celkem 45 pacientů (8,0 %) ukončilo studii kvůli nežádoucím účinkům. Celkem 111 pacientů (19,8 %) mělo nežádoucí reakci na lék (ADR), přičemž nejčastěji byly hlášeny bolesti hlavy (5,4 %), závratě (2,3 %) a hyperkalemie (2,3 %). U pacientů s CKD byly nejčastějšími nežádoucími účinky hyperkalemie (12,9 %), bolest hlavy (7,1 %), zvýšená hladina kreatininu v krvi (5,9 %) a hypotenze (4,7 %). U pacientů bez CKD byly nejčastějšími nežádoucí účinky bolesti hlavy (5,1 %) a závratě (2,7 %). Nežádoucí účinky byly pozorovány častěji u pacientů užívajících valsartan v kombinaci s jinými antihypertenzivy než samotný valsartan.

Neurokognitivní a vývojová analýza u dětí od 6 do 16 let neodhalila žádný celkový nežádoucí dopad po léčbě valsartanem po dobu 1 roku.

Ve dvojitě zaslepené randomizované studii u 90 dětí ve věku od 1 do 6 let, která pokračovala jednoročním otevřeným podáváním, byla zaznamenána dvě úmrtí a ojedinělé případy zvýšení jaterních transamináz. Tyto případy se vyskytly v populaci s významnou komorbiditou. Kauzální vztah k valsartanu nebyl stanoven.

Ve druhé studii, ve které bylo randomizováno 75 dětí ve věku od 1 do 6 let, se nevyskytlo žádné významné zvýšení jaterních transamináz nebo úmrtí v souvislosti s léčbou valsartanem.

Hyperkalemie se častěji vyskytovala u dětí a dospívajících ve věku 6 až 18 let se základním chronickým onemocněním ledvin.

- **Stav po infarktu myokardu a/nebo srdeční selhání (studováno jen u dospělých pacientů)**

Bezpečnostní profil zaznamenaný v kontrolovaných klinických studiích u dospělých pacientů se stavem po infarktu myokardu a/nebo se srdečním selháním se liší od celkového bezpečnostního profilu zaznamenaného u pacientů s hypertenzí. Tato odlišnost může souviset se základním onemocněním pacienta. Nežádoucí účinky, které se vyskytly u dospělých pacientů po infarktu myokardu a/nebo se srdečním selháním jsou uvedeny níže.

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Hypersenzitivita včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Hyperkalemie
Není známo	Zvýšení hladiny draslíku v séru, hyponatremie
Poruchy nervového systému	
Časté	Závratě, posturální závratě
Méně časté	Mdloby, bolest hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	
Méně časté	Srdeční selhání
Cévní poruchy	
Časté	Hypotenze, ortostatická hypotenze
Není známo	Vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Nauzea, průjem
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Zvýšení hodnot jaterních testů
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	Angioedém
Není známo	Bulózní dermatitida, svědění, vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Není známo	Myalgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Selhání a porucha funkce ledvin
Méně časté	Akutní selhání ledvin, zvýšená hladina kreatininu v séru
Není známo	Zvýšená hladina močovinového dusíku v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Astenie, únava

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Předávkování přípravkem Kylotan Neo může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku.

Léčba

Terapeutická opatření závisí na době požití a typu a závažnosti symptomů; stabilizace krevního oběhu je prioritou.

Pokud dojde k hypotenzi, měl by být pacient uložen do pozice lehu na zádech a měla by být provedena korekce krevního objemu.

Odstranění valsartanu pomocí hemodialýzy je nepravděpodobné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, antagonisté angiotenzinu II, samotní

ATC kód: C09CA03

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonista receptoru pro angiotenzin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT_1, který je zodpovědný za známé účinky angiotenzinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plasmě po blokádě receptoru AT_1 valsartanem mohou stimulovat nezablokovaný receptor AT_2, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT_1. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT_1 a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT_1 než pro receptor AT_2. Není známo, že by se valsartan vázal na jiné receptory hormonů nebo je blokoval nebo se vázal nebo blokoval iontové kanály, o nichž je známo, že jsou důležité při regulaci kardiovaskulárního systému.

Valsartan neinhibuje ACE (také známý jako kininása II), který mění Ang I na Ang II a degraduje bradykinin. Protože nemají vliv na ACE a nepotencují bradykinin nebo substanci P, je nepravděpodobné, že by antagonisté angiotenzinu II byli asociováni s kašláním. V klinických studiích, kde byl porovnáván valsartan s inhibitorem ACE, byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibitorem ACE (2,6 % oproti 7,9 %). V klinické studii pacientů s anamnézou suchého kašle během léčby inhibitorem ACE, kašlalo 19,5 % subjektů studie léčených valsartanem a 19,0 % osob léčených thiazidovým diuretikem v porovnání s 68,5 % osob, které byly léčeny inhibitorem ACE ($P < 0,05$).

Hypertenze

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety a Kylotan Neo 160 mg potahované tablety

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo ve snížení krevního tlaku bez ovlivnění frekvence pulzu.

U většiny pacientů dochází po podání jednorázové perorální dávky k nástupu antihypertenzního účinku během 2 hodin a nejvyššího snížení krevního tlaku je dosaženo během 4 - 6 hodin. Antihypertenzní účinek přetrvává po dobu 24 hodin po podání dávky. Během opakovaného podávání je zřetelný antihypertenzní účinek dosažen v průběhu 2 týdnů a maximálního účinku je dosaženo během 4 týdnů, a ten při dlouhodobé léčbě přetrvává. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního dalšího snížení krevního tlaku.

Náhlé vysazení valsartanu nebylo spojeno s návratem hypertenze (rebound) nebo jinými nežádoucími klinickými účinky.

U pacientů s hypertenzí, diabetem 2. typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil snížení vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu, Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) bylo dosaženo snížení vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80 - 160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5 - 10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetem 2. typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 mikrogramů/min; amlodipin: 55,4 mikrogramů/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi < 120 mikromol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42 % (-24,2 mikrogramů/min; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3 % (-1,7 mikrogramů/min; 95% interval spolehlivosti: -5,6 až 14,9) u amlodipinu, a to i přesto, že byly u obou skupin obdobné hodnoty snížení krevního tlaku.

Studie Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu ve snížení UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetem 2. typu, albuminurií (průměr = 102 mikrogramů/min; 20 - 700 mikrogramů/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 mikromol/l). Pacienti byli randomizováni do skupin užívajících jednu z 3 dávek valsartanu (160, 320 a 640 mg/jednou denně) a léčeni po dobu 30 týdnů. Účelem této studie bylo určení optimální dávky valsartanu pro redukci UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu. Za 30 týdnů došlo k signifikantnímu snížení procentuální změny u UAE o 36 % oproti počáteční hodnotě u valsartanu 160 mg (95% interval spolehlivosti: 22 až 47 %) a o 44 % u valsartanu 320 mg (95% interval spolehlivosti: 31 až 54 %). Závěrem je, že 160 - 320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní snížení UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetem 2. typu.

Recentní infarkt myokardu

Studie VALsartanu přI Akutním iNfarkTu myokardu (VALIANT – VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion trial) byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní, dvojitě zaslepenou studií 14 703 pacientů s akutním infarktem myokardu a známkami, symptomy nebo radiologickým průkazem kongestivního srdečního selhání a/nebo průkazem systolické dysfunkce levé komory (manifestované jako ejekční frakce ≤ 40 % pomocí radionuklidové ventrikulografie nebo ≤ 35 % pomocí echokardiografie nebo ventrikulární kontrastní angiografie). Pacienti byli randomizováni během 12 hodin až 10 dní po vzniku symptomů infarktu myokardu k léčbě valsartanem, kaptoprilem nebo kombinací obou. Průměrná doba léčby byla dva roky. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla doba do mortality z jakékoli příčiny.

Valsartan byl stejně účinný jako kaptopril při snížení mortality z jakékoli příčiny po infarktu myokardu. Mortalita z jakékoli příčiny byla podobná u skupiny užívající valsartan (19,9 %), kaptopril (19,5 %) a kombinaci valsartanu s kaptoprilem (19,3 %). Kombinace valsartanu s kaptoprilem nepřinesla další přínos oproti samotnému kaptoprilu. Nebyl zjištěn rozdíl mezi valsartanem a kaptoprilem u mortality z jakékoli příčiny na základě věku, pohlaví, rasy, základní léčby nebo základního onemocnění. Valsartan byl účinný také při prodloužení doby přežití a při poklesu kardiovaskulární mortality, hospitalizace pro srdeční selhání, recidivujícího infarktu myokardu, resuscitované zástavy srdce a nefatální cévní mozkové příhody (sekundární složený cílový parametr účinnosti).

Bezpečnostní profil valsartanu byl konzistentní s klinickým průběhem u pacientů léčených pro stav po infarktu myokardu. Při zjišťování funkce ledvin bylo zaznamenáno zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru u 4,2 % pacientů léčených valsartanem, u 4,8 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 3,4 % pacientů léčených kaptoprilem. K přerušení léčby z důvodu různých typů dysfunkce ledvin došlo u 1,1 % pacientů léčených valsartanem, u 1,3 % pacientů léčených kombinací valsartanu s kaptoprilem a u 0,8 % pacientů léčených kaptoprilem. Vyšetření funkce ledvin by mělo být součástí hodnocení stavu pacientů po infarktu myokardu.

Nebyl zjištěn rozdíl v mortalitě z jakékoli příčiny, kardiovaskulární mortalitě nebo morbiditě při podání beta blokátorů společně s kombinací valsartanu s kaptoprilem, samotného valsartanu nebo samotného kaptoprilu. Bez ohledu na léčbu byla nižší mortalita ve skupině pacientů léčených beta blokátorem, což naznačuje, že byl v této studii dosažen známý přínos beta blokátoru v této populaci.

Srdeční selhání

Val-HeFT byla randomizovanou, kontrolovanou, mezinárodní klinickou studií valsartanu v porovnání s placebem na morbiditu a mortalitu u 5 010 pacientů se srdečním selháním klasifikovaným podle NYHA na třídu II (62 %), III (36 %) a IV (2 %), kteří užívali obvyklou terapii s LVEF < 40 % a měli vnitřní diastolický průměr levé komory (LVIDD) > 2,9 cm/m^2. Základní terapie zahrnovala inhibitory ACE (93 %), diuretika (86 %), digoxin (67 %) a beta blokátory (36 %). Průměrná doba sledování byla téměř dva roky. Průměrná denní dávka valsartanu ve studii Val-HeFT byla 254 mg. Studie měla dva primární cílové parametry účinnosti: mortalitu z jakékoli příčiny (doba do úmrtí) a kombinaci mortality a morbidity z důvodu srdečního selhání (doba do první příhody morbidity) definovanou jako úmrtí, náhlou smrt s resuscitací, hospitalizaci pro srdeční selhání nebo podání intravenózních inotropních nebo vazodilatačních látek po dobu čtyř nebo více hodin bez hospitalizace.

Mortalita z jakékoli příčiny byla obdobná (p = NS) u skupiny užívající valsartan (19,7 %) a u skupiny užívající placebo (19,4 %). Hlavním přínosem bylo 27,5% (95% interval spolehlivosti: 17 až 37 %) snížení rizika pro dobu k první hospitalizaci pro srdeční selhání (13,9 % oproti 18,5 %). Výsledky, které naznačují upřednostnění placeba (kombinovaná mortalita a morbidita byla 21,9 % u placeba oproti 25,4 % skupiny užívající valsartan), byly pozorovány u pacientů, kteří užívali trojitou kombinaci inhibitoru ACE, beta blokátoru a valsartanu.

Přínos snížení morbidity byl nejvyšší u podskupiny pacientů, kteří neužívali inhibitor ACE (n = 366). V této podskupině byla mortalita z jakékoli příčiny signifikantně snížena u valsartanu v porovnání s placebem o 33 % (95% interval spolehlivosti: -6 % až 58 %) (17,3 % u valsartanu oproti 27,1 % u placeba) a kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 44 % (24,9 % u valsartanu oproti 42,5 % u placeba).

U pacientů užívajících inhibitor ACE bez beta-blokátoru byla mortalita z jakékoli příčiny obdobná (p = nestanoveno) u skupiny užívající valsartan (21,8 %) a u placeba (22,5 %). Kombinované riziko mortality a morbidity bylo signifikantně sníženo o 18,3 % (95% interval spolehlivosti: 8 % až 28 %) u valsartanu v porovnání s placebem (31,0 % oproti 36,3 %).

V celé populaci studie Val-HeFT bylo prokázáno signifikantní zlepšení v třídách NYHA, a známek a symptomů srdečního selhání včetně dušnosti, únavy, edému a šelestů u pacientů léčených valsartanem v porovnání s pacienty léčenými placebem. Pacienti léčení valsartanem měli v porovnání s pacienty léčenými placebem lepší kvalitu života, což bylo prokázáno změnou ve skóre kvality života podle MLHF (Minnesota Living with Heart Failure) v průběhu studie. Ejekční frakce byla u pacientů léčených valsartanem v porovnání s pacienty léčenými placebem signifikantně zvýšena a LVIDD signifikantně snížen při porovnání hodnot ze začátku a konce studie.

Jiné: Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Hypertenze

Antihypertenzní účinek valsartanu byl hodnocen ve čtyřech randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích u 561 pacientů ve věku 6 až 18 let a u 165 pacientů ve věku 1 až 6 let.

Onemocnění ledvin a močového systému, a obezita byly nejčastějšími základními stavy, které potenciálně přispívaly k hypertenzi dětí zařazených do těchto studií.

Klinická zkušenost u dětí ve věku 6 let a starších

V klinické studii zahrnující 261 pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku 6 až 16 let dostávali pacienti vážící < 35 kg 10, 40 nebo 80 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka), a pacienti vážící ≥ 35 kg dostávali 20, 80 a 160 mg valsartanu denně (nízká, střední a vysoká dávka). Po 2 týdnech valsartan snížil systolický i diastolický tlak v závislosti na dávce.

Obecně tři hladiny dávky valsartanu (nízká, střední a vysoká) významně snížily systolický tlak o 8, 10, respektive o 12 mmHg z výchozí hodnoty. Pacienti byli přerandomizováni tak, že buď pokračovali v užívání stejné dávky valsartanu nebo byli převedeni na placebo. U pacientů, kteří pokračovali v léčbě střední nebo vysokou dávkou valsartanu, byl systolický tlak o -4 a -7 mmHg nižší než u pacientů, kteří dostávali placebo. Pacienti, kteří užívali nízkou dávku valsartanu, bylo snížení systolického tlaku podobné jako u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Obecně byl na dávce závislý antihypertenzní účinek valsartanu konzistentní napříč všemi demografickými podskupinami.

V jiné klinické studii, zahrnující 300 pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku od 6 do 18 let, byli vhodní pacienti randomizováni tak, aby dostávali valsartan nebo enalapril po dobu 12 týdnů. Děti vážící ≥ 18 kg a < 35 kg užívaly 80 mg valsartanu nebo 10 mg enalaprilu; pacienti vážící ≥ 35 kg a < 80 kg dostávali 160 mg valsartanu nebo 20 mg enalaprilu; pacienti vážící ≥ 80 kg užívali 320 mg valsartanu nebo 40 mg enalaprilu. Snížení systolického krevního tlaku bylo srovnatelné u pacientů, kteří užívali valsartan (15 mmHg) a enalapril (14 mmHg) (u non-inferiorní $p < 0,0001$). Konzistentní výsledky byly pozorovány u snížení diastolického krevního tlaku o 9,1 mmHg u valsartanu a o 8,5 mmHg u enalaprilu.

Ve třetí otevřené klinické studii zahrnující 150 pediatrických hypertenzních pacientů ve věku 6 až 17 let byl valsartan podáván vhodným pacientům (systolický krevní tlak ≥ 95 percentil pro věk, pohlaví a výšku) po dobu 18 měsíců pro vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti. Z celkového počtu 150 pacientů, kteří se účastnili této studie, byly současně podány antihypertenzní léky 41 pacientům. Pacientům byla podána dávka pro počáteční a udržovací léčbu na základě jejich hmotnostní kategorie. Pacienti s tělesnou hmotností od > 18 do < 35 kg dostali dávku 40 mg, pacienti s tělesnou hmotností ≥ 35 až < 80 kg dostali dávku 80 mg a pacienti s tělesnou hmotností ≥ 80 až < 160 kg dostali dávku 160 mg. Po jednom týdnu léčby byly dávky příslušným způsobem titrovány na 80 mg, 160 mg a 320 mg. Polovina pacientů zařazených do studie (50,0 %; n=75) měla CKD, z nichž 29,3 % (44) pacientů mělo CKD 2. stupně (GFR 60-89 ml/min/1,73 m^2) nebo 3. stupně (GFR 30-59 ml/min/1,73 m^2). Průměrné snížení systolického krevního tlaku u všech pacientů bylo 14,9 mmHg (výchozí hodnota 133,5 mmHg), 18,4 mmHg u pacientů s CKD (výchozí hodnota 131,9 mmHg) a 11,5 mmHg u pacientů bez CKD (výchozí hodnota 135,1 mmHg). Procento pacientů, kteří dosáhli celkové kontroly krevního tlaku (systolického a diastolického BP < 95 percentilu), bylo mírně vyšší u skupiny CKD (79,5 %) ve srovnání se skupinou bez CKD (72,2 %).

Klinická zkušenost u dětí mladších 6 let

Byly provedeny dvě klinické studie u 90 a 75 pacientů ve věku 1 rok až 6 let. V těchto studiích nebylo zařazeno žádné dítě mladší 1 roku. V první studii byl potvrzen účinek valsartanu ve srovnání s placebem, ale odpověď na dávku nemohla být prokázána. Ve druhé studii byla vyšší dávka valsartanu spojována s vyšším snížením krevního tlaku, ale trend odpovědi na dávku nedosáhl statistické významnosti a srovnání léčby s placebem nebylo významné. Vzhledem k těmto nesrovnalostem není valsartan u této věkové skupiny doporučen (viz bod 4.8).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím valsartan u všech podskupin pediatrické populace se srdečním selháním a se srdečním selháním po nedávném infarktu myokardu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plasmě za 2 - 4 hodiny po užití tablet a za 1 - 2 hodiny po užití roztoku. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23 % u tablet a 39 % u roztoku. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40 % a vrcholovou koncentraci v plasmě (C_{max}) přibližně o 50 %, přestože přibližně po 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plasmě obdobné pro skupinu osob po jídle i skupinu osob, která byla nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku, a proto může být přípravek Kylotan Neo užíván s jídlem i bez něho.

Distribuce

Distribuční objem valsartanu v ustáleném stavu po intravenózním podání je přibližně 17 litrů, což znamená, že valsartan není do tkání distribuován ve značném množství. Valsartan je silně vázán na proteiny séra (94 - 97 %), především na sérový albumin.

Biotransformace

Valsartan není extenzivně biotransformován, protože pouze asi 20 % dávky je nalezeno jako metabolity. Hydroxymetabolit byl identifikován v plasmě v nízkých koncentracích (méně než 10 % AUC valsartanu). Tento metabolit není farmakologicky aktivní.

Eliminace

Valsartan má multiexponenciální kinetiku rozpadu ($t_{½α}$ < 1 h a $t_{½ß}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován žlučí do stolice (přibližně 83 % dávky) a ledvinami do moči (přibližně 13 % dávky), převážně jako nezměněný lék. Po intravenózním podání je plasmatická clearance valsartanu přibližně 2 l/h a jeho renální clearance je 0,62 l/h (přibližně 30 % celkové clearance). Poločas valsartanu je 6 hodin.

U pacientů se srdečním selháním

Průměrný čas dosažení vrcholové koncentrace a poločas vylučování valsartanu u pacientů se srdečním selháním jsou podobné hodnotám pozorovaným u zdravých dobrovolníků. Hodnoty AUC a C_{max} valsartanu jsou téměř úměrné rostoucí dávce v rozsahu klinického dávkování (40 až 160 mg dvakrát denně). Průměrný faktor kumulace je přibližně 1,7. Systémová clearance valsartanu po perorálním podání je přibližně 4,5 l/h. Věk neovlivňuje systémovou clearance u pacientů se srdečním selháním.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších osob v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádnou klinickou významnost.

Porucha funkce ledvin

Jak bylo předpokládáno, renální clearance valsartanu je pouze 30 % celkové plasmatické clearance. Nebyla pozorována korelace mezi funkcí ledvin a systémovou expozicí valsartanu. Úprava dávky není proto u pacientů s poruchou funkce ledvin vyžadována (clearance kreatininu > 10 ml/min). V současnosti neexistují zkušenosti s bezpečným použitím u pacientů s clearance kreatininu < 10 ml/min a u pacientů podstupujících dialýzu, proto by u těchto pacientů měl být valsartan používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Valsartan je silně vázán na proteiny plasmy a jeho odstranění pomocí dialýzy je nepravděpodobné.

Porucha funkce jater

Přibližně 70 % absorbované dávky je eliminováno žlučí, převážně v nezměněné formě. Valsartan nepodléhá významné biotransformaci. Zdvojnásobení expozice (AUC) v porovnání se zdravými osobami bylo pozorováno u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Přesto nebyla pozorována korelace mezi koncentracemi valsartanu v plasmě a rozsahem dysfunkce jater. Valsartan nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Ve studii u 26 pediatrických pacientů s hypertenzí (ve věku 1 až 16 let), kteří dostávali jednorázovou dávku valsartanu ve formě suspenze (průměr 0,9 až 2 mg/kg, maximální dávka 80 mg), byla clearance (litr/h/kg) valsartanu srovnatelná napříč věkovým rozmezím 1 rok až 16 let a podobná ve srovnání s dospělými pacienty, kteří dostávali stejnou lékovou formu.

Děti a dospívající s poruchou funkce ledvin

Použití u dětí s clearance kreatininu < 30 ml/min a pediatrických pacientů na dialýze nebylo studováno, proto není užívání valsartanu u těchto pacientů doporučeno. U pediatrických pacientů s clearance kreatininu > 30 ml/min není nutná úprava dávky. Měly by být důkladně monitorovány funkce ledvin a hladiny draslíku v séru (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity opakovaného podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Mateřské toxické dávky u potkanů (600 mg/kg/den) během posledních dní březosti a během kojení vedly ke snížení přežívání, menším přírůstkům hmotnosti a opožděnému vývoji (odstouplé boltce a otevření ušního kanálu) mláďat (viz bod 4.6). Tyto dávky u potkanů (600 mg/kg/den) jsou přibližně osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u člověka na základě mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den u pacienta s tělesnou hmotností 60 kg).

V neklinických studiích bezpečnosti způsobily vysoké dávky valsartanu (200 až 600 mg/kg tělesné hmotnosti) u potkanů snížení parametrů červených krvinek (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit) a byly prokázány změny v hemodynamice ledvin (lehce zvýšená hladina močoviny v plasmě a hyperplazie ledvinných tubulů a bazofilie u samců). Tyto dávky u potkanů (200 až 600 mg/kg/den) jsou přibližně šesti- až osmnáctinásobkem maximální doporučené dávky u člověka na základě mg/m^2 (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den u pacienta s tělesnou hmotností 60 kg).

U kosmanů užívajících obdobné dávky došlo k obdobným, ale závažnějším změnám, především v ledvinách, kde tyto změny vedly k nefropatii se zvýšenou hladinou močoviny a kreatininu.

Hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin byla pozorována také u obou druhů. Všechny změny jsou způsobeny farmakologickým účinkem valsartanu, který způsobuje prodlouženou hypotenzi, především u kosmanů. Při užívání terapeutických dávek u člověka nemá pravděpodobně hypertrofie juxtaglomerulárních buněk ledvin žádnou klinickou relevanci.

Pediatrická populace

Perorální denní dávka valsartanu v dávkách méně než 1 mg/kg/den (což je cca 10 - 35 % maximální doporučené dávky u dětí 4 mg/kg/den stanovené na základě systémové expozice) mělo u čerstvě narozených/mladých potkanů (od 7 postnatálního dne do dne 70) za následek perzistentní ireverzibilní poškození ledvin. Tyto účinky ukazují na očekávaný přehnaný farmakologický efekt inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a blokátorů receptoru typu 1 pro angiotenzin II; takovýto účinek byl pozorován, jestliže byli potkani léčeni po dobu prvních 13 dnů života.

Tato doba se shoduje s 36týdenním těhotenstvím u žen, které může být příležitostně prodlouženo až na 44 týdnů po početí u lidí. Potkani zahrnutí do valstartanové studie mladých potkanů byli léčeni do dne 70 a účinek na dozrávání ledvin (postnatálně 4 - 6 týdnů) nemůže být vyloučen. Dozrávání funkce ledvin je proces pokračující v průběhu prvního roku života u člověka. Z toho vyplývá, že klinická relevance pro děti mladší 1 roku nemůže být vyloučena, na druhé straně předklinická data neprokázala bezpečnostní riziko pro děti starší než 1 rok.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulosa (typ 102)
Krospovidon typ A
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek
Kylotan Neo 160 mg potahované tablety:

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Červený oxid železitý (E172)
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety

4 roky

Kylotan Neo 160 mg potahované tablety

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

28, 98 tablet je baleno v OPA/Al/PVC//Al blistrech. Blistry jsou zabaleny v papírové krabičce s příbalovou informací.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapešť,
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Kylotan Neo 80 mg potahované tablety: 58/122/15-C

Kylotan Neo 160 mg potahované tablety: 58/123/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 2. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 11. 2018