

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kylostan plus H 80 mg/12,5 mg potahované tablety

Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kylostan plus H 80 mg/12,5 mg: jedna tableta obsahuje valsartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg: jedna tableta obsahuje valsartanum 160 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta přípravku Kylostan plus H 80 mg/12,5 mg obsahuje monohydrát laktosy 29,72 mg a lecithin 0,25 mg (obsahuje sójový olej).

Jedna potahovaná tableta přípravku Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg obsahuje monohydrát laktosy 71,94 mg, lecithin 0,50 mg (obsahuje sójový olej) a oranžovou žlut' (E110) 0,56 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Kylostan plus H 80 mg/12,5 mg: růžová, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech 11 x 5,8 mm s vyraženým písmenem "V" na jedné straně a "H" na druhé straně.

Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg: červená, oválná, bikonvexní, potahovaná tableta o rozměrech 15 x 6 mm s vyraženým písmenem "V" na jedné straně a "H" na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze dospělých pacientů.

Fixní kombinace přípravku Kylostan plus H je indikována u pacientů, jejichž krevní tlak není dostatečně upraven monoterapií valsartanem nebo hydrochlorothiazidem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Kylostan plus H je jedna potahovaná tableta denně. Je doporučena titrace dávky jednotlivých složek. Titrace jednotlivých složek na další vyšší dávku by měla být v každém případě provedena tak, aby bylo minimalizováno riziko hypotenze a dalších nežádoucích účinků.

Pokud je to klinicky vhodné, může být zvážena přímá změna z monoterapie na fixní kombinaci u těch pacientů, u kterých není krevní tlak dostatečně upraven monoterapií valsartanem či hydrochlorothiazidem, za předpokladu, že je dodržen doporučený postup titrace jednotlivých složek.

Klinická odpověď na přípravek Kylostan plus H by měla být vyhodnocena po zahájení terapie, a pokud zůstává krevní tlak neupraven, může být dávka zvýšena navýšením kterékoli ze složek, až na maximální dávku valsartanu 320 mg a hydrochlorothiazidu 25 mg.

Zřetelný antihypertenzní účinek je dosažen během 2 týdnů.

U většiny pacientů je maximálního účinku dosaženo během 4 týdnů. Přesto je u některých pacientů vyžadována léčba po dobu 4-8 týdnů. To by mělo být bráno v úvahu během titrace dávky.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) \geq 30 ml/min) není zapotřebí úprava dávkování. S ohledem na obsah hydrochlorothiazidu je přípravek Kylotan plus H kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace (GFR) $<$ 30 ml/min) a s anurií (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy nemá dávka valsartanu překročit 80 mg (viz bod 4.4). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není třeba úprava dávky hydrochlorothiazidu. Vzhledem k valsartanové složce je přípravek Kylotan plus H kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebo s jaterní cirhózou a cholestázou (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávkování u starších pacientů není požadována.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kylotan plus H u dětí do 18 let nebyla stanovena.

Údaje nejsou dostupné.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Kylotan plus H může být užíván s jídlem či nalačno a má být podáván s vodou.

3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné léčivé přípravky odvozené od sulfonamidů nebo na sójový olej, olej burských oříšků nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Závažné poškození jater, biliární cirhóza a cholestáza.
- Závažné poškození funkce ledvin (clearance kreatininu $<$ 30 ml/min), anurie.
- Refrakterní hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a symptomatická hyperurikemie.
- Současné užívání přípravku Kylotan plus H s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Změny krevních elektrolytů

Valsartan

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 by mělo být prováděno podle potřeby.

Hydrochlorothiazid

Během léčby thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, byly hlášeny případy hypokalemie. Doporučuje se časté monitorování hladin draslíku v séru.

Léčba thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, může být spojena se vznikem hyponatremie a hypochloremické alkalózy. Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, zvyšují exkreci hořčíku močí, což může vést ke vzniku hypomagnezemie. Exkrece vápníku je thiazidovými diuretiky snížena, což může vést ke vzniku hyperkalcemie.

Jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být prováděny pravidelné kontroly sérových elektrolytů.

Pacienti s deplecí sodíku a/nebo deplecí tekutin

Pacienti léčení thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu, by měli být sledováni pro vznik známek nerovnováhy elektrolytů či tekutin.

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

Pacienti se závažným chronickým srdečním selháním či jinou chorobou spojenou s aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž funkce ledvin může být závislá na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (například pacienti se závažným městnavým srdečním selháním) byla léčba inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin spojena s oligurií a/nebo progresivní azotemií a ve vzácných případech s akutním selháním ledvin a/nebo s úmrtím. Hodnocení pacientů se srdečním selháním nebo po infarktu myokardu by mělo vždy zahrnovat i posouzení funkce ledvin. Použití přípravku Kylotan plus H u pacientů se závažným chronickým srdečním selháním nebylo stanoveno.

Protože se jedná o inhibitor renin-angiotenzin-aldosteronového systému, může být použití přípravku Kylotan plus H též spojeno se zhoršením ledvinných funkcí. Přípravek Kylotan plus H by u těchto pacientů neměl být používán.

Stenóza renálních tepen

Přípravek Kylotan plus H by neměl být užíván k léčbě hypertenze u pacientů s unilaterální či bilaterální stenózou renální tepny či stenózou tepny solitární ledviny, protože u těchto pacientů může dojít ke zvýšení krevních hladin urey a sérového kreatininu.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem by neměli být léčení přípravkem Kylotan plus H, protože jejich renin-angiotenzinový systém není aktivovaný.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, hypertrofická obstrukční kardiomyopatie

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu ≥ 30 ml/min není zapotřebí úprava dávkování (viz bod 4.2). Pokud je přípravek Kylotan plus H indikován u pacientů s poškozenou funkcí ledvin, doporučuje se periodické monitorování hladin sérového draslíku, kreatininu a kyseliny močové.

Transplantace ledvin

V současnosti není zkušenost s bezpečným používáním kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u pacientů, kteří nedávno podstoupili transplantaci ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater bez cholestázy by měl být přípravek Kylotan plus H používán s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Thiazidy se mají používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo progredujícím onemocněním jater, protože již mírné změny rovnováhy minerálů a vody mohou přivodit jaterní kóma

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 plus H a přípravek Kylotan plus H jim nesmí být znovu podán (viz bod 4.8).

Systémový lupus erythematoses

U thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace či aktivace systémového lupus erythematoses.

Jiné metabolické poruchy

Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou změnit glukózovou toleranci a zvýšit sérové hladiny cholesterolu, triacylglycerolů a kyseliny močové. U diabetických pacientů může být zapotřebí úprava dávek insulinu či perorálních antidiabetik.

Thiazidy mohou snižovat exkreci vápníku močí a mohou způsobovat intermitentní a mírnou elevaci sérových hladin vápníku bez přítomnosti známých poruch metabolismu vápníku. Výrazná hyperkalcemie může být průkazem přítomné hyperparathyreózy. Podávání thiazidů má být před vyšetřením funkce příštítných tělísek přerušeno.

Fotosenzitivita

Při léčbě thiazidovými diuretiky byly popsány případy fotosenzitivity (viz bod 4.8). Pokud se během léčby objeví fotosenzitivita, doporučuje se léčbu přerušit. Pokud je opětovné podání diuretika považováno za nezbytné, doporučuje se chránit exponovaná místa před sluncem a umělým UVA zářením.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru pro angiotenzin II 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).

Obecné

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu k jiným antagonistům receptoru pro angiotenzin II. Reakce přecitlivělosti vůči hydrochlorothiazidu je pravděpodobnější u pacientů s alergiemi a astmatem.

Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Hydrochlorothiazid, patřící do skupiny sulfonamidů, může způsobovat idiosynkratickou reakci, vyúsťující v přechodnou akutní myopii a akutní glaukom s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují akutní snížení vizuální ostrosti nebo bolest očí a typicky se objevují v průběhu hodin či týdnů od nasazení léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k permanentní ztrátě zraku.

Primární léčbou je vysazení hydrochlorothiazidu nejrychlejším možným způsobem. Rychlou léčbu či operativní zákrok je třeba zvážit, pokud nitrooční tlak zůstává zvýšený. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem zahrnují v minulosti prodělanou alergii na sulfonamidy či penicilin.

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.

Intolerance galaktosy, úplný nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpce glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Lecithin

Pacienti s přecitlivělostí na arašidy nebo sóju tento lék nesmějí užívat.

Oranžová žluť (E110)

Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg obsahuje oranžovou žluť (E110), která může způsobovat reakce z přecitlivělosti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce spojené s valsartanem a hydrochlorothiazidem

Souběžné použití není doporučeno

Lithium

Reverzibilní vzrůst koncentrací lithia v séru a toxicita byly zaznamenány během souběžného použití lithia s inhibitory ACE, antagonisty receptoru pro angiotenzin II nebo thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu. Vzhledem k tomu, že thiazidy snižují renální clearance, může být riziko lithiové toxicity přípravkem Kylostan plus H ještě zvýšeno. Pokud je použito této kombinace nezbytné, je doporučeno důsledně monitorovat hladiny lithia v séru.

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Jiná antihypertenziva

Přípravek Kylostan plus H může zesilovat účinek jiných antihypertenzních látek (např. guanethidin, methyldopa, vasodilatační látky, ACEI, ARB, betablokátory, blokátory vápníkových kanálů a DRI).

Vazopresorické aminy (např. noradrenalin, adrenalin)

Je možná snížená reakce na vazopresorické aminy. Klinická významnost tohoto účinku je nejistá a nedostatečná k vyloučení jejich použití.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs), včetně selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové (>3 g/denně) a neselektivních NSAIDs

NSAIDs mohou snížit antihypertenzní účinek jak antagonistů angiotenzinu II, tak hydrochlorothiazidu, pokud jsou podávány současně. Současné podávání přípravku Kylostan plus H a NSAIDs může navíc vést ke zhoršení renálních funkcí a zvýšení sérové hladiny draslíku. Proto je na začátku léčby doporučeno monitorování funkce ledvin stejně tak jako dostatečná hydratace pacienta.

Interakce týkající se valsartanu

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s ARB, ACE inhibitory nebo aliskirenem

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

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.

Transportéry

In vitro data 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.

Žádné interakce

Ve studiích interakcí s valsartanem nebyly nalezeny klinicky signifikantní interakce valsartanu s následujícími látkami: cimetidin, warfarin, furosemid, digoxin, atenolol, indometacin, hydrochlorothiazid, amlodipin a glibenklamid. Digoxin a indometacin mohou interagovat s hydrochlorothiazidovou složkou přípravku Kylotan plus H (viz interakce týkající se hydrochlorothiazidu).

Interakce týkající se hydrochlorothiazidu

Při souběžném použití je vyžadována opatrnost

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu draslíku

Hypokalemický účinek hydrochlorothiazidu může být zvýšen současným podáváním kaliuretických diuretik, kortikosteroidů, laxativ, ACTH, amfotericinu, karbenoxolonu, penicilinu G, kyseliny salicylové a jejích derivátů. Pokud jsou tyto léčivé přípravky předepisovány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-valsartan, doporučuje se monitorování sérových hladin draslíku (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou způsobit torsade de pointes

Vzhledem k riziku hypokalemie by měl být hydrochlorothiazid podáván s opatrností, pokud je podáván souběžně s léčivými přípravky, které mohou způsobovat torsade de pointes, zvláště s antiarytmiky třídy Ia a III a s některými antipsychotiky.

Léčivé přípravky ovlivňující hladinu sodíku v séru

Hyponatremický účinek diuretik může být umocněn současným podáváním léků, jako jsou antidepressiva, antipsychotika, antiepileptika apod. Opatrnost je třeba při dlouhodobém podávání těchto léků.

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalemie či hypomagnezemie se mohou objevit jako nežádoucí účinky zvyšující výskyt srdečních arytmií způsobených digitalisem (viz bod 4.4).

Soli vápníku a vitamín D

Podání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, spolu s vitamínem D nebo solemi vápníku může potencovat vzestup sérových hladin vápníku. Současné užití thiazidových diuretik a solí vápníku může způsobit u pacientů s predispozicí k hyperkalcemii (např. hyperparathyroidismus, malignity nebo stavy zprostředkované vitamínem D) hyperkalcemii zvýšením tubulární reabsopce kalcia.

Antidiabetika (perorální látky a insulin)

Thiazidy mohou ovlivnit glukosovou toleranci. Mohou být zapotřebí úpravy dávek antidiabetických léků. S ohledem na riziko možného funkčního renálního selhání spojeného s hydrochlorothiazidem by měl být metformin používán pouze s opatrností kvůli riziku laktátové acidózy.

Betablokátory a diazoxid

Současné použití thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, s betablokátory může zvýšit riziko hyperglykemie. Thiazidová diuretika, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvyšovat hyperglykemizující účinek diazoxidu.

Léčivé přípravky používané v léčbě dny (probenecid, sulfinpyrazon a alopurinol)

Může být zapotřebí úprava dávky urikosurik, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladiny sérové kyseliny močové. Zvýšení dávky probenecidu a sulfinpyrazonu může být též zapotřebí. Současné podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, může zvýšit incidenci hypersenzitivity k alopurinolu.

Anticholinergní látky a jiné léčivé přípravky ovlivňující žaludeční motilitu

Biologická dostupnost thiazidových diuretik může být zvýšena anticholinergními látkami (např. atropin, biperiden), zřejmě v důsledku snížené gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Naopak se předpokládá, že prokinetika jako cisaprid mohou snížit biologickou dostupnost thiazidových diuretik.

Amantadin

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Iontoměničové pryskyřice

Absorpce thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, je snížena kolestyraminem a kolestipolem. To může vést k sub-terapeutickým účinkům thiazidových diuretik. Nicméně uspořádáním dávkování hydrochlorothiazidu a pryskyřice tak, že hydrochlorothiazid je podán minimálně 4 hodiny před nebo 4-6 hodin po podání pryskyřice může potenciálně interakci minimalizovat.

Cytotoxické látky

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou snižovat renální exkreci cytotoxických látek (např. cyklofosamid, methotrexát) a potencovat tak jejich myelosupresivní účinek.

Nedepolarizující periferní myorelaxancia (např. tubokurarin)

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, potencují účinek myorelaxancií, jako jsou deriváty kurare.

Cyklosporin

Současná léčba cyklosporinem může zvýšit riziko hyperurikemie a komplikací typu dny.

Alkohol, barbituráty nebo narkotika

Současné podávání thiazidových diuretik s látkami, které mají také účinek na snižování krevního tlaku (např. snížením sympatické aktivity centrálního nervového systému nebo přímou vazodilatační aktivitou) mohou potencovat ortostatickou hypotenzi.

Metyldopa

Existují izolovaná hlášení výskytu hemolytické anemie u pacientů léčených současně metyldopou a hydrochlorothiazidem.

Jodové kontrastní látky

V případě diuretiky indukované dehydratace existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, především u vysokých dávek jodových látek. Pacienti by měli být před podáním rehydratováni.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Valsartan

Podávání antagonistů receptoru pro angiotenzin II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru pro angiotenzin II během druhého a třetího trimestru těhotenství je 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 , pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. 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 vůči 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 vůči 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).

Hydrochlorothiazid

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s použitím hydrochlorothiazidu během těhotenství, především v prvním trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid přechází přes placentu. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu může jeho použití během druhého a třetího trimestru ohrozit fetoplacentární perfúzi a vést k fetálním či neonatálním účinkům jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Kojení

Nejsou k dispozici informace o užívání valsartanu během kojení. Hydrochlorothiazid je vylučován do mateřského mléka. Proto není užívání přípravku Kylotan plus H během kojení doporučeno.

Upřednostňovány jsou alternativní léčby s lépe ustanoveným bezpečnostním profilem během kojení, především pokud jde o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Kylotan plus H na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů by mělo být vzato v úvahu, že může výjimečně dojít k závratí nebo malátnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky hlášené v klinických hodnoceních a laboratorní nálezy vyskytující se častěji při léčbě kombinací valsartan a hydrochlorothiazid ve srovnání s placebem a individuální postmarketingová hlášení jsou prezentovány v tabulce dle orgánových systémů. Nežádoucí účinky známé pro jednotlivé složky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, se mohou vyskytnout při léčbě kombinací valsartanu a hydrochlorothiazidu.

Nežádoucí účinky jsou řazeny podle četnosti, nejčetnější první, a podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Četnost nežádoucích účinků valsartanu/hydrochlorothiazidu

Poruchy metabolismu a výživy	
Méně časté	Dehydratace
Poruchy nervového systému	
Velmi vzácné	Závrať
Méně časté	Parestezie
Není známo	Synkopa
Poruchy oka	

Méně časté	Rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Tinnitus
Cévní poruchy	
Méně časté	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	Kašel
Není známo	Nekardiogenní plicní edém
Gastrointestinální poruchy	
Velmi vzácné	Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Myalgie
Velmi vzácné	Artralgie
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Zhoršení renálních funkcí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	Únava
Vyšetření	
Není známo	Zvýšení hladiny kyseliny močové, zvýšení sérového bilirubinu a kreatininu, hypokalemie, hyponatremie, zvýšení krevní urey, neutropenie

Další informace o jednotlivých složkách

Nežádoucí účinky dříve hlášené u jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i u přípravku Kylotan plus H, i když nebyly pozorovány v klinických studiích či během postmarketingového období.

Tabulka 2: Četnost nežádoucích účinků valsartanu

Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	Snížení hladiny hemoglobinu, snížení hematokritu, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	Jiná přecitlivělost/alergické reakce včetně sérové nemoci
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	Zvýšení sérové hladiny draslíku, hyponatremie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo

Cévní poruchy	
Není známo	Vaskulitida
Gastrointestinální poruchy	
Méně časté	Bolesti břicha
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	Elepace jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Není známo	Angioedém, bulózní dermatitida, vyrážka, pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Selhání ledvin

Tabulka 3: Četnost nežádoucích účinků hydrochlorothiazidu

Hydrochlorothiazid byl pečlivě studován po mnoho let, často ve vyšších dávkách, než jsou podávány jako součást přípravku Kylotan plus H. Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů léčených monoterapií thiazidovými diuretiky, včetně hydrochlorothiazidu:

Poruchy krve a lymfatického systému	
Vzácné	Trombocytopenie někdy s purpurou
Velmi vzácné	Agranulocytóza, leukopenie, hemolytická anemie, útlum kostní dřeně
Není známo	Aplastická anemie
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Reakce přecitlivělosti
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hypokalemie, zvýšení krevních lipidů (hlavně při vysokém dávkování)
Časté	Hyponatremie, hypomagnesemie, hyperurikemie
Vzácné	Hyperkalcemie, hyperglykemie, glykosurie a zhoršení diabetického metabolického stavu
Velmi vzácné	Hypochloremická alkalóza
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Deprese, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Vzácné	Bolesti hlavy, závratě, parestezie
Poruchy oka	
Vzácné	Poruchy vizu
Není známo	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Srdeční poruchy	
Vzácné	Srdeční arytmie
Cévní poruchy	
Časté	Posturální hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi vzácné	Respirační úzkost včetně pneumonitis a plicního edému
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Ztráta chuti k jídlu, mírná nevolnost a zvracení
Vzácné	Zácpa, gastrointestinální diskomfort, průjem
Velmi vzácné	Pankreatitis
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné	Intrahepatální cholestáza nebo žloutenka
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo	Renální dysfunkce, akutní renální selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Kopřivka a jiné formy vyrážky
Vzácné	Fotosenzitizace
Velmi vzácné	Nekrotizující vaskulitida a toxická epidermální nekrolýza, kožní reakce podobné lupus erythematodes, reaktivace kožního lupus erythematodes
Není známo	Erythema multiforme
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Není známo	Pyrexie, astenie
Poruchy svalové, kosterní a pojivové tkáně	
Není známo	Svalové spasmusy
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Časté	Impotence

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 valsartanem může vyústit ve výraznou hypotenzi, která může vést ke sníženému stavu vědomí, kolapsu krevního oběhu a/nebo šoku. Navíc se mohou objevit následující příznaky a známky v důsledku předávkování složkou hydrochlorothiazidu: nevolnost, somnolence, hypovolemie a porucha elektrolytové rovnováhy spojená se srdečními arytmiemi a svalovými spasmy.

Léčba

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

Pokud dojde k hypotenzii, měl by pacient být uložen do pozice lehu na zádech a měla by být neprodleně podána suplementace solí a tekutin.

V důsledku pevné vazby na bílkoviny krevní plasmy nelze valsartan odstranit pomocí hemodialýzy; zatímco hydrochlorothiazid dialýzou odstraněn být může.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II a diuretika, valsartan a diuretika;

ATC kód: C09DA03

Valsartan/hydrochlorothiazid

Kylotan plus H 80 mg/12,5 mg, potahované tablety:

V dvojitě slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) a hydrochlorothiazidem 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (60%) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 12,5 mg (25%) a hydrochlorothiazidem 25 mg (27%).

V dvojitě slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 80 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) ve srovnání s valsartanem 80 mg (3,9/5,1 mmHg) a valsartanem 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (51%) ve srovnání s valsartanem 80 mg (36%) a valsartanem 160 mg (37%).

V dvojitě slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jak hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), tak valsartanem 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 80/12,5 mg (64%) ve srovnání s placebem (29%) a hydrochlorothiazidem (41%).

Kylotan plus H 160 mg/12,5 mg, potahované tablety

V dvojitě slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 12,5 mg hydrochlorothiazidu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (TK < 140/90 mmHg či snížení STK o ≥ 20 mmHg či DTK o ≥ 10

mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (50%) ve srovnání s hydrochlorothiazidem 25 mg (25%).

V dvojité slepých randomizovaných studiích s aktivní kontrolou zahrnujících pacienty s nedostatečně upravenou hypertenzí po 160 mg valsartanu byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován jak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg), tak u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) ve srovnání s valsartanem 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Rozdíl mezi redukcí TK mezi dávkou 160/25 mg a 160/12,5 mg též dosáhl statistické významnosti. Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK <90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (68%) a 160/12,5 mg (62%) ve srovnání s valsartanem 160 mg (49%).

V dvojité slepých randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s faktoriálním designem srovnávajících různé dávky kombinace valsartan/hydrochlorothiazid s jejich jednotlivými složkami byl významně větší pokles průměrného systolického/diastolického TK pozorován u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) a 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) ve srovnání s placebem (1,9/4,1 mmHg) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidem 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hydrochlorothiazidem 25 mg (12,7/9,3 mmHg) a valsartanem 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Navíc došlo k odpovědi u významně většího podílu pacientů (diastolický TK < 90 mmHg či snížení o ≥ 10 mmHg) při léčbě kombinací valsartan/hydrochlorothiazid 160/25 mg (81%) a valsartan/hydrochlorothiazid 160/12,5 mg (76%) ve srovnání s placebem (29%) a jednotlivými složkami v monoterapii, tedy hydrochlorothiazidum 12,5 mg (41%), hydrochlorothiazidem 25 mg (54%) a valsartanem 160 mg (59%).

Kylostan plus H 80 mg/12,5 mg, potahované tablety a Kylostan plus H 160 mg/12,5 mg, potahované tablety:

Na dávce závislé snížení sérové hladiny draslíku bylo pozorováno v klinických hodnoceních kombinace valsartan + hydrochlorothiazid. Snížení sérového draslíku se objevovalo častěji u pacientů užívajících 25 mg hydrochlorothiazidu ve srovnání s těmi, kteří užívali 12,5 mg hydrochlorothiazidu. V kontrolovaných klinických hodnoceních kombinace valsartan/hydrochlorothiazid byl kalium depleční účinek hydrochlorothiazidu oslaben kalium šetřícím účinkem valsartanu.

Příznivé účinky valsartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu nejsou v současné době známy.

Epidemiologické studie ukazují, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární mortality a morbidity.

Valsartan

Valsartan je perorálně účinný, silný a specifický antagonist receptoru pro angiotenzin II (Ang II). Působí selektivně na poddruh receptoru AT1, který je zodpovědný za známé účinky angiotenzinu II. Zvýšené hladiny Ang II v plasmě po blokadě receptoru AT1 valsartanem může stimulovat nezablokovaný receptor AT2, který pravděpodobně vyvažuje účinek receptoru AT1. Valsartan neprojevuje žádnou částečnou agonistickou aktivitu na receptor AT1 a má mnohem (asi 20 000krát) vyšší afinitu pro receptor AT1 než pro receptor AT2. 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 kinináza 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 inhibítorem ACE byla incidence suchého kašle signifikantně ($P < 0,05$) nižší u pacientů léčených valsartanem než u pacientů léčených inhibítorem ACE (2,6% oproti 7,9%). V klinické studii pacientů, kteří prodělali suchý kašel během léčby inhibítorem ACE 19,5% subjektů studie léčených valsartanem a 19,0% osob léčených thiazidovým diuretikem kašlalo v porovnání s 68,5% osob, které byly léčeny inhibítorem ACE ($P < 0,05$).

Podání valsartanu pacientům s hypertenzí vyústilo v redukcí 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 dávkování je maximálního snížení krevního tlaku při kterékoli dávce většinou dosaženo během 2-4 týdnů a toto snížení je udržováno během dlouhodobé terapie. Při kombinaci s hydrochlorothiazidem je dosaženo signifikantního navýšení redukce krevního tlaku.

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

U pacientů s hypertenzí, diabetes mellitus 2. typu a mikroalbuminurií valsartan způsobil redukcí vylučování albuminu močí. Ve studii MARVAL (Redukce MikroAlbuminurie pomocí Valsartanu) bylo dosaženo redukce vylučování albuminu močí (UAE) u valsartanu (80-160 mg/jednou denně) oproti amlodipinu (5-10 mg/jednou denně) u 332 pacientů s diabetes mellitus 2. typu (průměrný věk: 58 let; 265 mužů) a s mikroalbuminurií (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), s normálním nebo vysokým krevním tlakem a se zachovanou funkcí ledvin (kreatinin v krvi <120 µmol/l). Za 24 týdnů bylo UAE sníženo ($p < 0,001$) o 42% (-24,2 µg/min; 95% interval spolehlivosti: -40,4 až -19,1) u valsartanu a přibližně o 3% (-1,7 µg/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 redukce proteinurie pomocí Diovanu (DROP) dále zkoumala účinnost valsartanu v redukci UAE u 391 pacientů s hypertenzí (krevní tlak=150/88 mmHg) a s diabetes mellitus 2. typu, albuminurií (průměr=102 µg/min; 20-700 µg/min) a zachovanou funkcí ledvin (průměrná hladina kreatininu v séru = 80 µmol/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 redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetes mellitus 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%). Shrnutím byl fakt, že 160-320 mg valsartanu způsobilo klinicky relevantní redukcí UAE u pacientů s hypertenzí a s diabetes mellitus 2. typu.

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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s 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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s 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.

Hydrochlorothiazid

Místo působení thiazidových diuretik je primárně v distálním ledvinném tubulu. Bylo ukázáno, že v renálním kortexu existuje vysokoafinitní receptor, který je primárním vazebným místem pro thiazidová diuretika a inhibuje transport NaCl v distálním stočeném kanálku. Mechanismus účinku thiazidů spočívá v inhibici Na⁺Cl⁻ symportu pravděpodobně kompeticí s Cl⁻ vazebným místem, čímž ovlivňuje reabsorpci elektrolytů: přímo zvyšuje exkreci sodíku a chlóru v přibližně stejném poměru a nepřímo svým diuretickým účinkem snižuje plasmatický objem s následným vzestupem plasmatické reninové aktivity, sekrece aldosteronu a ztráty draslíku močí, což vede ke snížení jeho sérové hladiny. Spojení renin-aldosteron je zprostředkováno angiotenzinem II, takže při současném podání s valsartanem je snížení sérového draslíku méně vyjádřeno než při monoterapii hydrochlorothiazidem.

2. Farmakokinetické vlastnosti

Valsartan/hydrochlorothiazid

Systémová dostupnost hydrochlorothiazidu je snížena přibližně o 30%, když je podáván současně s valsartanem. Kinetika valsartanu není současným podáním s hydrochlorothiazidem významně ovlivněna. Tato pozorovaná interakce nemá žádný vliv na kombinované použití valsartanu a hydrochlorothiazidu, protože kontrolovaná klinická hodnocení ukázala jasný antihypertenzní účinek větší než u použití jednotlivých látek samostatně či u placebo.

Valsartan

Absorpce

Po perorálním podání samotného valsartanu je dosažena vrcholová koncentrace valsartanu v plasmě za 2–4 hodiny. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 23%. Jídlo snižuje expozici (měřeno pomocí AUC) valsartanu přibližně o 40% a vrcholovou koncentraci v plasmě (C_{max}) přibližně o 50%, přestože přibližně 8 h po podání dávky jsou koncentrace valsartanu v plasmě obdobné pro skupinu osob po jídle i nalačno. Toto snížení AUC přesto není doprovázeno klinicky signifikantním snížením terapeutického účinku a valsartan proto může být 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 ($t_{1/2\alpha} < 1$ h a $t_{1/2\beta}$ přibližně 9 h). Valsartan je primárně vylučován stolicí (přibližně 83% dávky) a močí (přibližně 13% dávky), převážně jako nezměněná léčivá látka. 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.

Hydrochlorothiazid

Absorpce

Absorpce hydrochlorothiazidu po perorálním podání je rychlá (t_{max} okolo 2 hod). Zvýšení průměrné AUC je lineární a v terapeutickém rozmezí závislé na dávce.

Vliv potravy na absorpci hydrochlorothiazidu, pokud existuje, má malý klinický význam. Absolutní biologická dostupnost hydrochlorothiazidu je po perorálním podání 70 %.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 4–8 l/kg.

Cirkulující hydrochlorothiazid je vázáný na sérové proteiny (40–70%), především sérový albumin.

Hydrochlorothiazid se též kumuluje v erythrocytech v koncentraci přibližně 1,8× vyšší, než je koncentrace v plasmě.

Eliminace

Hydrochlorothiazid je eliminován převážně jako nezměněná léčivá látka. Hydrochlorothiazid je eliminován z plasmy s průměrným poločasem 6 až 15 hodin v terminální eliminační fázi. Při opakovaném podání není kinetika hydrochlorothiazidu změněná, při podávání jednou denně je akumulace minimální. Více jak 95% absorbované dávky hydrochlorothiazidu je vyloučeno jako nezměněná látka močí. Renální clearance se skládá z pasivní filtrace a aktivní sekrece do renálního tubulu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Nesignifikantně vyšší systémová expozice valsartanu byla pozorována u některých starších pacientů v porovnání s mladšími osobami; přesto tento fakt nemá žádný klinický význam.

Omezená data naznačují, že systémová clearance hydrochlorothiazidu je snížena jak u zdravých, tak u hypertenzních starších pacientů ve srovnání s mladými dobrovolníky.

Porucha funkce ledvin

V doporučeném dávkovacím rozmezí přípravku Kylotan plus H není u pacientů s glomerulární filtrací (GFR) 30-70 ml/min nutná úprava dávkování.

U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (GFR <30 ml/min) a pacientů na dialyzační terapii nejsou pro přípravek Kylotan plus H dostupná data. Valsartan se velmi výrazně váže na plasmatické bílkoviny a nelze jej odstranit dialýzou, zatímco clearance hydrochlorothiazidu lze dialýzou dosáhnout.

V případě poruchy funkce ledvin jsou vrcholové plasmatické hladiny a hodnoty AUC hydrochlorothiazidu zvýšené a exkrece ledvinami snížena. U pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 3násobné zvýšení AUC hydrochlorothiazidu. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin bylo pozorováno 8 násobné zvýšení AUC hydrochlorothiazidu. Hydrochlorothiazid je kontraindikovaný u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Poškození funkce jater

Ve farmakokinetických studiích zahrnujících pacienty s mírným (n=6) a středně závažným (n=5) poškozením funkce jater byla expozice valsartanu zvýšena přibližně 2× ve srovnání se zdravými dobrovolníky (viz body 4.2 a 4.4).

Nejsou k dispozici data týkající se použití valsartanu u pacientů se závažnou dysfunkcí jater (viz bod 4.3). Jaterní onemocnění nemění výrazněji farmakokinetiku hydrochlorothiazidu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Možná toxicita kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu po orálním podání byla zkoumána na potkanech a kosmanech ve studiích trvajících až šest měsíců. Nebyly dosaženy žádné závěry, které by nedovolovaly použití terapeutických dávek u lidí.

Změny vyvolané touto kombinací ve studiích chronické toxicity jsou s největší pravděpodobností způsobeny valsartanem. Toxikologický cílový orgán byly ledviny, reakce byla výraznější u kosmanů než u potkanů. Kombinace vedla k poškození ledvin (nefropatie s tubulární bazofilii, zvýšení hladiny urey, plasmatického kreatininu a sérového draslíku, zvýšení objemu moči a močových elektrolytů od dávky 30 mg/kg/den valsartanu + 9 mg/kg/den hydrochlorothiazidu u potkanů a 10 + 3 mg/kg/den u kosmanů), pravděpodobně změnou renální hemodynamiky. Tyto dávky u potkanů představují 0,9× a 3,5× vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta).

Vysoké dávky kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu vedly k poklesu parametrů červené krevní řady (počet červených krvinek, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/den u potkanů a 30 + 9 mg/

kg/den u kosmanů). Tyto dávky u potkanů představují 3,0× a 12× vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

U kosmanů bylo pozorováno poškození žaludeční sliznice (od 30 + 9 mg/kg/den). Tato kombinace též vedla k hyperplazii aferentních arteriol v ledvině (při dávce 600 + 188 mg/kg/den u potkanů a 30 + 9 mg/kg/den u kosmanů). Dávky u kosmanů představují 0,9× a 3,5× vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². Dávky u potkanů představují 18× a 73× vyšší dávky než maximální doporučené humánní dávky (MRHD) valsartanu a hydrochlorothiazidu v přepočtu na mg/m². (Výpočty předpokládají perorální dávku 320 mg/den valsartanu v kombinaci s 25 mg/den hydrochlorothiazidu a 60kg pacienta.)

Výše zmíněné účinky se zdají být důsledkem farmakologického účinku vysokých dávek valsartanu (blokáda angiotenzinem II indukovaného uvolnění reninu, se stimulací renin-produkujících buněk) a objevují se i u ACE inhibitorů. Tyto nálezy se nezdají mít vztah k terapeuticky používaným dávkám valsartanu u lidí.

Kombinace valsartanu s hydrochlorothiazidem nebyla testována pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál, protože nejsou důkazy pro interakci mezi těmito dvěma látkami. Nicméně tyto testy byly provedeny samostatně pro valsartan a hydrochlorothiazid a neukázaly žádné důkazy pro mutagenitu, chromozomální poškození či kancerogenní potenciál.

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 lidí na základě vztahu mg/m² (kalkulace předpokládá perorální dávku 320 mg/den a pacienta o hmotnosti 60 kg). Obdobné nálezy byly pozorovány u kombinace valsartan/hydrochlorothiazid u potkanů a králíků. Ve studiích embryofetálního vývoje (segment II) kombinace valsartanu a hydrochlorothiazidu nebyly pozorovány známky teratogenity, nicméně byla pozorována fetotoxicita spojená s mateřskou toxicitou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktosy
sodná sůl kroskarmelosy
povidon K29-K32
mastek
magnesium-stearát
kolloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

Kylotan plus H 80/12,5 mg

polyvinylalkohol
mastek
oxid titaničitý (E171)
makrogol 3350
lecithin (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
žlutý oxid železitý (E172)
černý oxid železitý (E172)

Kylotan plus H 160/12,5 mg

polyvinylalkohol
mastek
oxid titaničitý (E171)

makrogol 3350
lecithin (obsahuje sójový olej) (E322)
červený oxid železitý (E172)
hlinitý lak oranžové žluti (E110)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr: 30 měsíců

Lahvička s tabletami: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr:

Uchovávejte při teplotě do 30° C.

Lahvička s tabletami:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC/Al blistr:

7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 tablet

Lahvička z PE s tabletami:

7, 14, 28, 30, 56, 98 a 280 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

Kylotan plus H 80 mg/12,5 mg: 58/192/09-C

Kylotan plus H 160 mg/12,5 mg: 58/193/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 2. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 1. 2018