

Co-Diovan[®]
80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Valsartan и hydrochlorothiazide

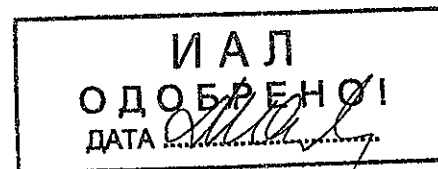
Кратка характеристика на продукта

Тип на документа: SPC MRP
Статус на документа: Окончателен
Дата на издаване: Дек-2006
Брой страници: 15



1. Име на лекарствения продукт

Co-Diovan 80 mg /12,5 mg филмирани таблетки



2. Качествен и количествен състав

Една филмирана таблетка съдържа 80 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

КХП 2/16.06.07

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Светло оранжеви, овални таблетки, щамповани с "NGH" от едната страна и "CG" от другата.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на есенциална хипертония.

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg, комбинация от фиксирани дози (valsartan 80 mg/ hydrochlorothiazide 12,5 mg), е показан при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с valsartan.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчителната доза на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg е една филмирана таблетка дневно. Трябва да се препоръча индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти. Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинация от фиксирани дози. Co-Diovan 80 mg/12,5 mg може да бъде прилаган при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с Diovan 160 mg.

Максималният антихипертензивен ефект на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg се наблюдава в рамките на 2-4 седмици.

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg може да бъде приеман, независимо от храненето и трябва да се приема с течности.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 mL/min).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно-тежко чернодробно увреждане без холестаза, дозата на valsartan не трябва да превишава 80 mg. Следователно при тези пациенти, максималната доза Co-Diovan 80 mg /12,5 mg е една таблетка на ден (80 mg valsartan и 12,5 mg hydrochlorothiazide).



Напреднала възраст

Комбинацията от фиксирани дози може да се прилага при пациентите в напреднала възраст, така както и при по-младите пациенти.

Деца

Co-Diovan не се препоръчва при деца на възраст под 18 години, поради липса на данни за безопасността и ефикасността при тези пациенти.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активните вещества, други лекарства, производни на сулфонамидите или към някое от помощните вещества.

Бременност и кърмене (вж. точка 4.6. "Бременност и кърмене").

Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза.

Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 mL/min), анурия и пациенти на хемодиализа.

Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

Промени в нивата на серумните електролити

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (heparin и т.н.), изисква повишено внимание. Хипокалиемия се наблюдава на фона на лечение с тиазидни диуретици. Препоръчва се често контролиране на нивата на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидните производни повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия.

Периодично, през подходящи интервали от време, трябва да се осъществява определяне нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев- и/или обемен дефицит

Пациентите, които получават тиазидни диуретици, трябва да бъдат наблюдавани за изява на клинични признаци за дисбаланс на електролити или течности. Предупредителните признаци за дисбаланс на течности или електролити са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, напр. получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с Co-Diovan 80 mg/12,5 mg може да се изяви симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с Co-Diovan 80 mg/12,5 mg.



Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Приложението на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност не е проучвано. Следователно не може да се изключи, че поради инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, приложението на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия

При пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, не е установена безопасната употреба на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg. Следователно Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се прилага за лечение на хипертония при тези пациенти.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg при пациенти с бъбречна трансплантация. Следователно Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се прилага за лечение на хипертония при тези пациенти.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва бъдат лекувани с Co-Diovan 80 mg/12,5 mg, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдостеронова система е засегната от първично заболяване.

Аортна и митрална клапна стеноза, хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори, е необходимо повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза, или хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, с креатининов клирънс ≥ 30 mL/min (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.2).

Системен лупус еритематозус

Има съобщения, че тиазидните диуретици могат да обострят или да активират системния лупус еритематозус.

Етнически различия

Както и другите ACE инхибитори или ангиотензин II рецепторни антагонисти, valsartan е по-слабо ефективен в понижаването на артериалното налягане при тъмнокожи пациенти, отколкото при представителите на други раси, вероятно поради високата честота на нискоренинови състояния в групата на тъмнокожи хипертоници.



Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина.

Общи

Необходимо е внимание в случаите с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни блокери.

Реакции на свръхчувствителност към hydrochlorothiazide са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Други антихипертензивни продукти: Co-Diovan 80 mg/12,5 mg може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни продукти.

Литий: При едновременна употреба с АСЕ инхибитори и тиазиди, има съобщения за обратимо повишаване на литиевите серумни концентрации и токсичност. Няма опит при съвместната употреба на valsartan и lithium. Следователно, при едновременната употреба на двата препарата, се препоръчва мониториране на серумните литиеви концентрации.

Лекарствени продукти, които може да повишат нивата на калий или да предизвикат хиперкалиемия: Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (АСЕ инхибитори, heparin и ciclosporin), изисква повишено внимание и често мониториране на стойностите на калий (вж. точка 4.4)

В резултат на тиазидната съставка в Co-Diovan 80 mg/12,5 mg, могат да настъпят следните потенциални взаимодействия с други лекарствени продукти:

Лекарствени продукти свързани със загуба на калий или хипокалиемия (напр. калий губещи диуретици, кортикостероиди, слабители, АСТН, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, салицилова киселина и производните ѝ). Ако тези лекарства се приемат едновременно с комбинацията hydrochlorothiazide-valsartan, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калий (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Лекарствени продукти, които се влияят от нарушения в нивата на серумния калий: Препоръчва се периодично мониториране на серумния калий и ЕКГ при прилагане на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg с лекарства, повлияващи се от нарушения в нивата на серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмици) и следните продукти, предизвикващи torsades de pointes (които включват някои видове антиаритмици), имайки предвид, че хипокалиемията е придразполагащ фактор към torsades de pointes:



- Клас Ia антиаритмици (напр. quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
- Клас III антиаритмици (напр. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide)
- Някои антипсихотици: (напр. thioridazine, chlorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol)
- Други: (напр. bepridil, cisapride, diphemanil, erythromycin i.v., halofantrin, ketanserin, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadine, vincamine i.v.)

Дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Калциеви соли и витамин D: Приложението на тиазидни диуретици с витамин D или с калциеви соли може да потенцира покачването на серумния калций.

Антидиабетни лекарства (перорални препарати и инсулин): Може да е необходимо коригиране на дозите.

Бета-болекири и diazoxide: Едновременната употреба на бета-блокери и тиазидни диуретици може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици могат да усилят хипергликемизиращия ефект на diazoxide.

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (probenecid, sulfipyrazone и alloripinol): Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като hydrochlorothiazide може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на probenecid и sulfipyrazone. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност спрямо alloripinol.

Антихолинергични продукти (напр. atropine, biperiden): Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните продукти, вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха.

Пресорни амини (напр. noradrenaline, adrenaline): ефектът на пресорните амини може да бъде намален.

Amantadine: Тиазидите може да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от amantadine.

Холестираминови и холестиполови смоли: Абсорбцията на тиазидните диуретици се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли.

Цитотоксични продукти (напр. cyclophosphamide, methotrexate): Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните продукти и да потенцират миелосупресивният им ефект.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства: Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни продукти (напр. производни на салициловата киселина, indomethacin) може да отслаби диуретичната и антихипертензивната активност на тиазидната съставка на Co-Diovan 80 mg/12.5 mg. Съпътстваща хиповолемия може да предизвика остра бъбречна недостатъчност.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. tubocurarine): Тиазидите потенцират действието на производните на кураре.



Cyclosporine: Съпътстващото лечение с cyclosporin може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

Tetracyclines: Едновременното приложение на тетрациклини и тиазидни диуретици повишава риска от тетрациклин-индуцирано повишаване на уреята. Това взаимодействие вероятно не е приложимо за doxicycline.

Алкохол, анестетици и седативни лекарства: Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Methyldopa: Има литературни данни за случаи на хемолитична анемия при едновременното приложение на hydrochlorothiazide и methyldopa.

4.6 Бременност и кърмене

Ангиотензин II антагонистите може да причинят увреждания на плода, които вероятно са подобни на ефектите върху плода, предизвикани от ACE-инхибиторите. Има съобщения, че in utero експозицията спрямо инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) (специфичен клас лекарства, влияещи на ренин-ангиотензин-алдостероновата система - RAAS), предписвани на бременни жени по време на втория и трети триместър на бременността, води до увреждания и смърт на развиващия се плод. Също така, при ретроспективна оценка на данни, употребата на ACE-инхибитори през първия триместър от бременността е била свързана с потенциален риск от вродени дефекти. Hydrochlorothiazide преминава плацентата и вътрематочната експозиция спрямо тиазидни диуретици е свързана с фетална или неонатална тромбоцитопения и може да бъде свързана с други нежелани реакции, наблюдавани при възрастните. Подобно на всички лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се прилага по време на бременност (вж. точка 4.3) или при жени, които планират да забременеят. Лекарите, предписващи лекарства, повлияващи RAAS, трябва да посъветват жените с детороден потенциал за потенциалния риск от тези лекарства по време на бременност. Ако се установи бременност по време на терапията, лечението с Co-Diovan 80 mg/12,5 mg трябва незабавно да се преустанови.

Няма данни относно екскрецията на valsartan в кърмата при хора. Valsartan се екскретира в млякото на плъхове. Hydrochlorothiazide се екскретира в кърмата при хора. Следователно не се препоръчва употребата на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg от кърмещи жени (вж. точка 4.3 Противопоказания).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на този лекарствен продукт върху способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се има в предвид, че по време на шофиране и работа с машини, понякога могат да настъпят замаяност и умора.

4.8 Нежелани ефекти

Комбинация от фиксирани дози

Нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания и настъпващи по-често с valsartan плюс hydrochlorothiazide, отколкото с плацебо, или от отделните съобщения, са представени по-долу съгласно класификация по органи и системи. Нежелани реакции, за



които е известно, че настъпват при приложението на всяка от отделните компоненти, но които не са наблюдавани в клинични проучвания, могат да се изявят по време на лечението с Co-Diovan.

Нежеланите реакции са подредени според честотата в следните групи: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); много редки ($< 1/10,000$).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Много редки: Тромбоцитопения, анемия

Нарушения на ухото и вътрешното ухо

Редки: Световъртеж, тинитус

Нарушения на очите

Нечести: Нарушено зрение

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария

Нечести: Гадене, диспепсия, коремна болка

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: Умора

Редки: Изпотяване

Много редки: Кървене, отоци, алопеция

Нарушения на имунната система

Много редки: Свръхчувствителност и алергични реакции, серумна болест

Инфекции и паразитози

Чести: Назофарингит

Нечести: Инфекции на горните отдели на дихателната система, инфекции на пикочните пътища, вирусни инфекции, ринит

Изследвания

Нечести: Повишена серумна пикочна киселина, повишени креатинин и билирубин в кръвта, хипокалиемия, хипонатриемия,

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Болка в крайниците, навяхвания и разтягания, артрит,

Редки: Миалгия, мускулна слабост

Нарушения на нервната система

Нечести: Замаяност

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения



Нечести: Кашлица

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Ангиоедем, обрив, сърбеж, кожен васкулит

Нарушения на отделителната система

Нечести: Увеличена честота на уриниране

Сърдечни нарушения

Нечести: Гръдна болка

Много редки: Сърдечна аритмия

Съдови нарушения

Редки: Хипотония

Допълнителна информация за всяка от отделните съставки:

Нежелани реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Co-Diovan, дори и да не са наблюдавани в клинични проучвания с този продукт.

Valsartan

Нечести: артралгия, болки в гърба, синусит.

Редки: гастроентерит, невралгия, астения, конюнктивит, епистаксис, депресия, крампи на краката, мускулни крампи, безсъние, световъртеж.

Пост-маркетингови данни показват редки случаи на ангиоедем, обрив, сърбеж и други алергични и реакции на свръхчувствителност, включително серумна болест и васкулит, много рядко случаи на нарушена бъбречна функция. В някои случаи, наличното предхождащо бъбречно увреждане, е временно влошено.

Инцидентни покачвания на чернодробните функционални тестове са съобщени при пациенти лекувани с valsartan.

Hydrochlorothiazide

Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти лекувани самостоятелно с тиазидни диуретици, включително hydrochlorothiazide, често в дози по-високи от тези, съдържащи се в Co-Diovan.

Чести: уртикария и други обривни единици, липса на апетит, умерени гадене и повръщане, позиционна хипотония, импотентност.

Редки: фоточувствителност, запек, диария, стомашно-чревен дискомфорт, интрахепатална холестаза или жълтеница, сърдечни аритмии, главоболие, замаяност или обърканост, нарушения на съня, депресия, парестезии, нарушения на зрението, тромбоцитопения, понякога с пурпура.

Много редки: некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, подобни на лупус еритематозус кожни реакции, реактивация на кожен лупус еритематозус, панкреатит, левкопения, агранулоцитоза, подтискане на костния мозък, хемолитична анемия, реакции на свръхчувствителност, респираторен дистрес, включващ пневмонит и белодробен оток.



Нарушения на електролитите и метаболизма (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

4.9 Предозиране

Все още няма опит с предозиране на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg. Основният симптом на предозиране с valsartan е възможно да бъде изразена хипотония със замаяване. Допълнително, в резултат на предозиране с hydrochlorothiazide, могат да се изявят следните белези и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане на лекарството и вида, и тежестта на симптомите. От първостепенна важност е стабилизирането на циркулаторния статус.

Пациентът винаги трябва да получи достатъчно количество активен въглен. При проява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се осигури заместване със солеви разтвори.

Valsartan не може да бъде отстранен чрез диализа, тъй като се свързва стабилно с плазмените протеини. В същото време посредством диализа може да бъде достигнат клирънс на hydrochlorothiazide.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: комбинации на антагонисти на ангиотензин II (valsartan) с диуретици (hydrochlorothiazide); АТС код: C09D A03.

Valsartan

Valsartan е перорално активен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той въздейства селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите въздействия на ангиотензин II. Повишените нива на Ang II в резултат на AT₁ рецепторната блокада с valsartan могат да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Valsartan проявява частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁, отколкото към AT₂ рецептора.

Valsartan не инхибира АСЕ, известен и като кининаза II, който превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Не би следвало да се очаква потенциране на брадикинин-свързаните нежелани ефекти. В клинични проучвания, където valsartan е сравняван с АСЕ инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо (P < 0,05) по-малка при пациентите лекувани с valsartan отколкото при тези лекувани с АСЕ инхибитор (2,6 % спрямо 7,9 %, съответно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5 % от проучваните лица получаващи valsartan и 19,0 % от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица в сравнение с 68,5 % от тези лекувани с АСЕ инхибитор (P < 0,05). Valsartan не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че имат важна роля в сърдечно-съдовата регулация.



Приложението на valsartan при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане без повлияване на пулсовата честота.

При повечето пациенти, след еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие настъпва в рамките на 2 часа, а пика в намаляването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен режим на дозиране, максималното понижаване на артериалното налягане с всяка доза, като цяло, се постига в рамките на 2-4 седмици и се поддържа в хода на дълготрайна терапия. При комбинация с hydrochlorothiazide се постига допълнителна значима редукция на артериалното налягане.

Hydrochlorothiazide

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за действието на тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните производни действат чрез инхибиране на Na⁺Cl⁻ симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl⁻ и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: - директно, повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно, чрез диуретичното си действие - намалявайки плазменния обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумен калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременното приложение на valsartan, редукцията на серумен калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с hydrochlorothiazide.

Valsartan / hydrochlorothiazide

Мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, с паралелна група проучване показва нормализиране на артериалното налягане (дефинирано като измерено крайно диастолно АН в седнало положение <90 mmHg) с Co-Diovan 80 mg/12,5 mg при 42,6 % от пациентите (не отговорили на лечението с hydrochlorothiazide) в края на проучването.

Второ, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, с паралелна група проучване е показало, че фиксираната комбинация на valsartan 160 mg с HCTZ 25 mg подобрява контрола на артериалното налягане в по-голяма част от пациентите отколкото монотерапията с valsartan 160 mg.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на valsartan и hydrochlorothiazide за сърдечно-съдовата смъртност и болестност. Епидемиологични проучвания показват, че продължителното лечение с hydrochlorothiazide намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност. В момента се провеждат изследване за проучване на ефектите на valsartan и valsartan в комбинация с hydrochlorothiazide върху сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

5.2 Фармакокинетични свойства



Valsartan

Абсорбцията на valsartan след перорално приложение е бърза, въпреки че количеството на степента на абсорбция варира широко. Средната абсолютна бионаличност на Diovan е 23 %. Valsartan показва мултиекспоненциална кинетика на разпад ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа).

Фармакокинетиката на valsartan е линейна в тествания дозов диапазон. Няма промяна в кинетиката на valsartan при многократен прием и има малко кумулиране, при еднократно дневно дозиране. Наблюдавани са сходни плазмени концентрации при мъже и жени.

Valsartan се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97 %), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение в steady state е около 17 L. Плазменият клирънс е около 2 L/h. Valsartan се елиминира основно като непроменено съединение чрез жлъчката и урината. При нормално ниво на гломерулна филтрация (120 ml/min), бъбречният клирънс е отговорен за около 30 % от общия плазмен клирънс. В плазмата е установен хидроксид метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC на valsartan). Този метаболит е фармакологично неактивен. След перорален прием 83 % се екскретира с фецеса и 13% с урината, главно като непроменено съединение.

Когато valsartan се приема с храна, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на valsartan намалява с 48 %, въпреки това около 8 часа след приема, плазмените концентрации на valsartan са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Тази редуция на AUC, обаче, не се свързва с клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект.

Hydrochlorothiazide

Абсорбцията на hydrochlorothiazide, след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 ч), с подобни характеристики както при суспензионна, така и при таблетна лекарствена форма. Кинетиките на разпределение и елиминирание като цяло са описани от двойно-експоненциална функция на разпад, с терминален полуживот от 6-15 часа.

Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. При многократно дозиране няма промяна в кинетиката на hydrochlorothiazide и при еднократен дневен прием кумулира в минимална степен. Привидният обем на разпределение е 4-8 L/kg. Циркулиращият hydrochlorothiazide е свързан със серумните протеини (40-70 %), основно със серумния албумин. Hydrochlorothiazide, също така, кумулира в еритроцитите около 1,8 пъти повече от колкото в плазмата.

Абсолютната бионаличност на hydrochlorothiazide е 60-80 % след перорално приложение, като >95 % от абсорбираната доза се екскретира като непроменено съединение в урината.

Съобщава се, че едновременният прием с храна води както до намаляване, така и до повишаване на системната наличност на hydrochlorothiazide в сравнение с прием на гладно. Размерът на тези ефекти не е голям и има малко клинично значение.

Valsartan / hydrochlorothiazide

Системната наличност на hydrochlorothiazide е намалена с около 30 %, при едновременната употреба с valsartan. Кинетиката на valsartan не се повлиява отчетливо от едновременното приложение на hydrochlorothiazide. Това наблюдавано взаимодействие няма влияние върху комбинираната употреба на valsartan hydrochlorothiazide, тъй като контролираните клинични проучвания са показали явен



антихипертензивен ефект, по-голям отколкото наблюдения при всяко от лекарствата по отделно или с плацебо.

Особени групи пациенти

Напреднала възраст

При някои пациенти в напреднала възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на valsartan, в сравнение с млади индивиди. Това, обаче, няма клинична значимост.

Ограничени данни предполагат, че системния клирънс на hydrochlorothiazide е намален при пациенти в напреднала възраст, здрави или хипертоници, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При приложение на препоръчителната доза на Co-Diovan 80 mg/12,5 mg, не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-70 mL/min.

Няма данни за Co-Diovan 80 mg/12,5 mg при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 mL/min) и при пациенти на диализа. Valsartan се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се отстранява чрез диализа, докато при диализата се постига клирънс на hydrochlorothiazide.

Бъбречния клирънс на hydrochlorothiazide се състои от пасивна гломерулна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Екскретира се като вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло от бъбрека, т.е. бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на hydrochlorothiazide (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично проучване при пациенти с леко (n=6) до средно-тежко (n=5) чернодробно увреждане, приемането на valsartan е показало приблизително 2-кратно покачване на нивата на AUC and C_{max} в сравнение със здрави доброволци. Ето защо, Co-Diovan 80 mg/12,5 mg не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.2 Дозировка). Няма данни относно приложението на valsartan при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Фармакокинетиката на hydrochlorothiazide не се повлиява значимо от чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията valsartan+hydrochlorothiazide след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозети в проучвания, продължаващи до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хора.

Измененията, причинени от комбинацията, в проучвания за хронична токсичност е вероятно да са предизвикани от valsartan.

Токсикологичният прицелен орган е бъбрека, като реакцията е по-изразена при мармозети отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмените урея и креатинин и серумния калий, покачване на уринния обем и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден



valsartan + 9 mg/kg/ден hydrochlorothiazide при плъхове и 10 + 3mg/kg/ден при мармозети), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика.

Високи дози от комбинацията valsartan+hydrochlorothiazide предизвикват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит, от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозети).

При мармозети е наблюдавано увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден).

В бъбрека, комбинацията води до хиперплазия на аферентните артериоли (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозети).

Посочените по-горе ефекти, вероятно се дължат на фармакологичните ефекти на високите дози valsartan (блокиране на ангиотензин II индуцираната инхибиция на отделянето на ренин и стимулация на ренин продуциращите клетки) и също така се срещат при ACE инхибиторите. Тези данни вероятно нямат практическо значение по отношение на приложението на терапевтични дози valsartan при хора.

Комбинацията valsartan + hydrochlorothiazide не е проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като не съществуват доказателства за взаимодействие между двете субстанции. Тези тестове, обаче, са провеждани поотделно за valsartan и hydrochlorothiazide и не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Microcrystalline cellulose
Colloidal anhydrous silica
Crospovidone
Magnesium stearate

Обвивка:

Hypromellose
Macrogol 8000
Talc
Titanium dioxide(E171)
Yellow iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172).

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение



Да се съхранява под 30° С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от овлажняване.

6.5 Вид и състав на опаковката

PVC/PE/PVDC/Алуминиеви блистери.

Размер на опаковките: 28 (2x14) филмирани таблетки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429, Nuernberg,
Germany

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20020025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

08.01.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2006

