

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Co-Diovan 320 mg/12,5 mg film-coated tablets
Co-Diovan 320 mg/25 mg film-coated tablets

Ко-Диован 320 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Ко-Диован 320 mg/25 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>11-3896</u> , <u>14.01.09</u>
Одобрено: <u>20/08.07.2008</u>

2. Качествен и количествен състав

Една филмирана таблетка съдържа 320 mg валсартан (valsartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide) или 320 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Co-Diovan 320/12,5 mg филмирани таблетки: розови, овални таблетки със скосен ръб с надпис "NVR" от едната страна и "HIL" от другата.

Co-Diovan 320/25 mg филмирани таблетки: жълти, овални таблетки със скосен ръб с надпис "NVR" от едната страна и "CTI" от другата.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на есенциална хипертония.

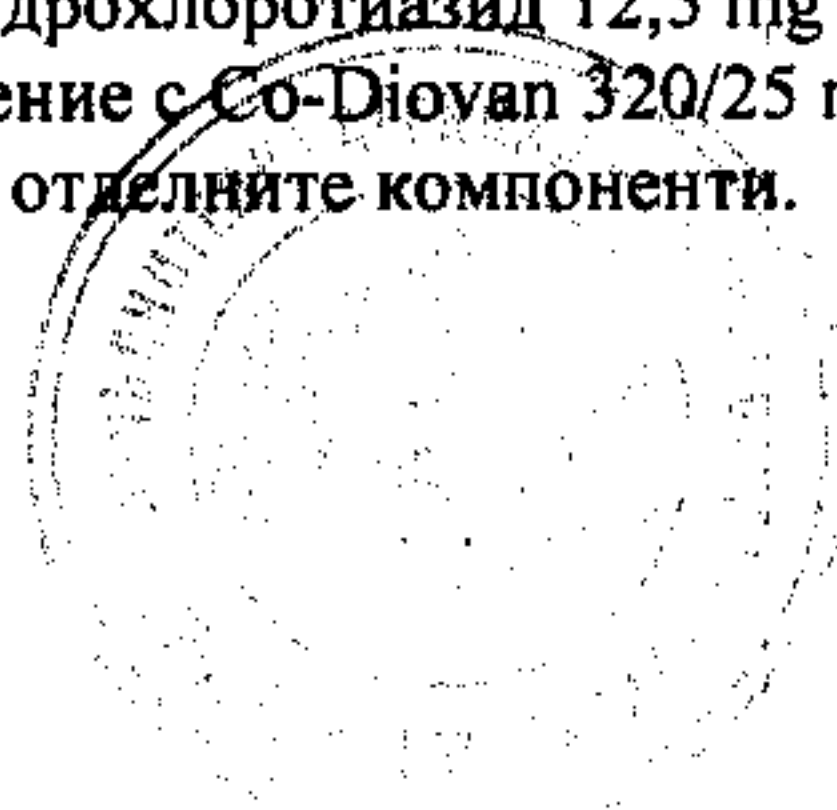
Co-Diovan, комбинация от фиксирани дози (валсартан и хидрохлоротиазид), е показан при пациенти, при които артериалното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчителната доза на Co-Diovan е една филмирана таблетка дневно. Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към комбинация от фиксирани дози.

Co-Diovan 320 mg/12,5 mg може да бъде прилаган при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан 320 mg след 4-8 седмици (вж. точка 5.1).

Co-Diovan 320 mg/25 mg може да бъде прилаган при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан и чието диастолно артериално налягане е ≥ 100 mmHg след монотерапия с валсартан. Лечението винаги трябва да се инициира с по-ниската дозова форма на валсартан 320 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg и да продължи най-малко 4-8 седмици преди да се премине на лечение с Co-Diovan 320/25 mg. Трябва да се препоръча индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти.



Максималният антихипертензивен ефект на Co-Diovan 320 mg/25 mg се наблюдава в рамките на 4-8 седмици. Ако не се наблюдава адекватен допълнителен ефект след това време с Co-Diovan, трябва да се обсъди намаляване на дозата и лечение с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт.

Co-Diovan 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 валсартан не трябва да превишава 80 mg. Следователно Co-Diovan 320 mg /12,5 mg и Co-Diovan 320/25 mg не трябва да се прилагат при тези пациенти.

Напреднала възраст

Комбинацията от фиксирани дози може да се прилага при пациентите независимо от тяхната възраст.

Деца и юноши (<18 години)

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

Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, 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.

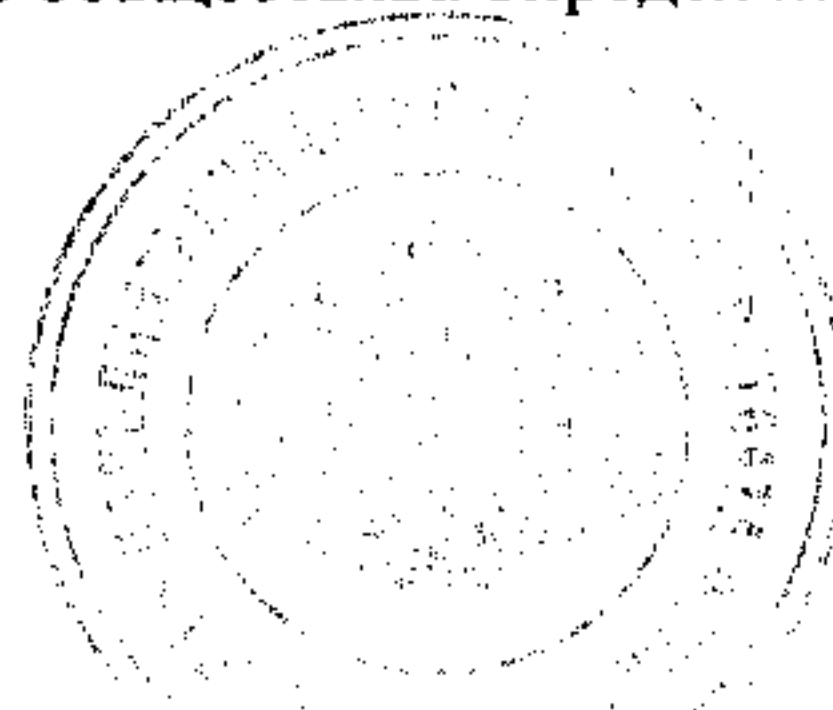
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба

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 (herapin и т.н.), трябва да се осъществява с 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 на 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 може да се изяви симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с Co-Diovan.

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 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 може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Co-Diovan не трябва да се прилага при тези пациенти.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно-тежко бъбречно увреждане с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 4.3). Препоръчва се периодично наблюдение на серумния калий, серумния креатинин или нивото на урея в кръвта, когато Co-Diovan се прилага при пациенти с бъбречни увреждания.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Co-Diovan при пациенти с бъбречна трансплантация.

Стеноза на бъбречна артерия

Co-Diovan не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като могат да се повишат стойностите на уреята и серумния креатинин при тези пациенти.

Първичен хипералдостеронизъм

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

Аортна и митрална клапа стеноза, хипертрофична кардиомиопатия

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

Чернодробно увреждане

Co-Diovan 320 mg/25 mg и Co-Diovan 320/12,5 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

Валсартан 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 хидрохлортиазид 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 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 валсартан и литий. Следователно, при едновременната употреба на двата препарата се препоръчва мониториране на серумните литиеви концентрации.

Лекарствени продукти, които могат 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, хепарин и циклоспорин), трябва да се осъществява с повишено внимание и с често мониториране на стойностите на калий (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба”)

В резултат на тиазидната съставка в Co-Diovan, могат да настъпят следните потенциални лекарствени взаимодействия:

Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий или хипокалиемия (напр. калий губещи диуретици, кортикостероиди, слабители, АСТН, амфотерцин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ). Ако тези лекарства се приемат едновременно с комбинацията хидрохлортиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти могат да усилят ефекта на хидрохлортиазид върху серумния 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 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 предразполагащ фактор към torsades de pointes:



- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици: (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулперидин, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други: (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин 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 (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол): Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден): 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. норадреналин, адреналин): Ефектът на пресорните амини може да бъде намален.

Амантадин: Тиазидите могат да увеличат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

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

Цитотоксични продукти (напр. циклофозамид, метотрексат): Тиазидите могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните продукти и да потенцират миелосупресивния им ефект.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства: Едновременното приложение на нестероидни противовъзпалителни продукти (напр. производни на салициловата киселина, индометацин) може да отслаби диуретичната и антихипертензивната активност на тиазидната съставка. Съпътстваща хиповолемия може да предизвика остра бъбречна недостатъчност.

Недеполяриращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин): Тиазидите потенцират действието на производните на кураре.



Циклоспорин: Съпътстващото лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

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

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

Метилдопа: Има литературни данни за случаи на хемолитична анемия при едновременното приложение на хидрохлоротиазид и метилдопа.

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти.

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), предписвани на бременни жени по време на втория и трети триместър на бременността, води до увреждания и смърт на развиващия се плод.

Хидрохлоротиазид 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.

Докладвани са случаи на спонтанен аборт, олигохидроамнион и чернодробна дисфункция при новороденото, при прием по невнимание на валсартан от бременни жени.

Подобно на всички лекарства, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), Co-Diovan не трябва да се прилага по време на бременност. Ако се установи бременност по време на терапията, лечението с Co-Diovan трябва незабавно да се преустанови.

Няма данни относно екскрецията на валсартан в кърмата при хора. Валсартан се екскретира в млякото на плъхове. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора. Следователно не се препоръчва употребата на Co-Diovan от кърмещи жени (вж. точка 4.3 "Противопоказания").

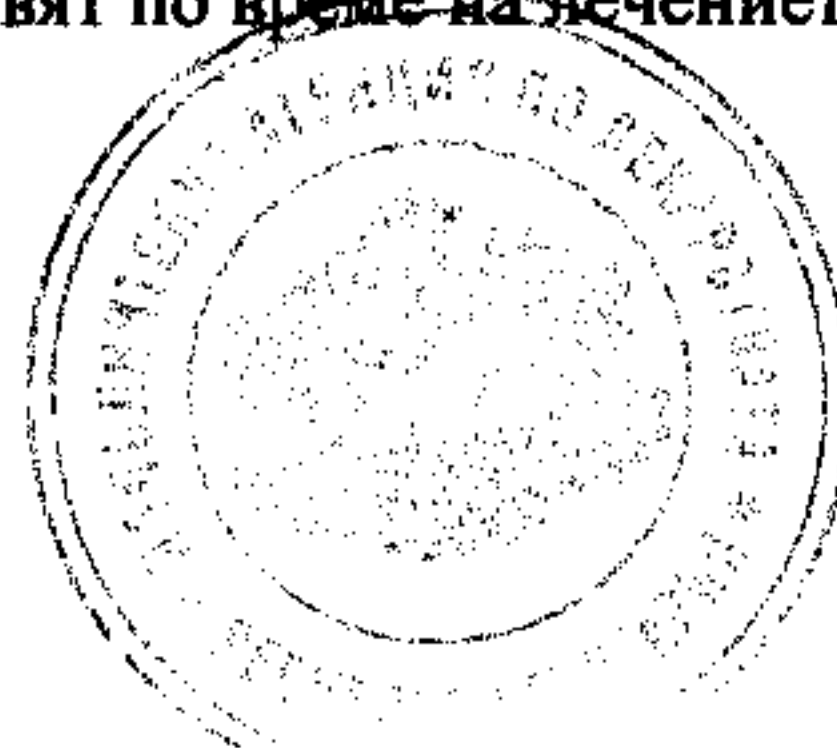
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите на Co-Diovan върху способността за шофиране. 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 лекарствени реакции

Комбинация от фиксирани дози

Нежеланите реакции, съобщени в клинични проучвания и настъпващи по-често с валсартан плюс хидрохлоротиазид, 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 ($< 1/10,000$).

Изследвания

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

Сърдечно-съдови нарушения

Нечести: Гръдна болка
Редки: Хипотония
Много редки: Сърдечна аритмия

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: Тромбоцитопения, анемия

Нарушения на нервната система

Нечести: Замаяност

Нарушения на очите

Нечести: Нарушено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: Световъртеж, тинитус

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария
Нечести: Гадене, диспепсия, коремна болка

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Увеличена честота на уриниране

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Ангиоедем, обрив, сърбеж, кожен васкулит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Болка в крайниците, навяхвания и разтягания, артрит,
Редки: Миалгия, мускулна слабост

Инфекции и инфестации

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



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	Умора
Редки:	Изпотяване
Много редки:	Кървене, отоци, алоpecia

Нарушения на имунната система

Много редки	Свръхчувствителност и алергични реакции, серумна болест
-------------	---

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.

Валсартан

Нечести: астения, болки в гърба, конюнктивит, депресия, епистаксис, безсъние, мускулни крампи, синусит, световъртеж.

Редки: невралгия.

Много редки: артралгия, гастроентерит.

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.

Нечести покачвания на чернодробните функционални тестове са съобщени при пациенти, лекувани с валсартан .

Хидрохлоротиазид

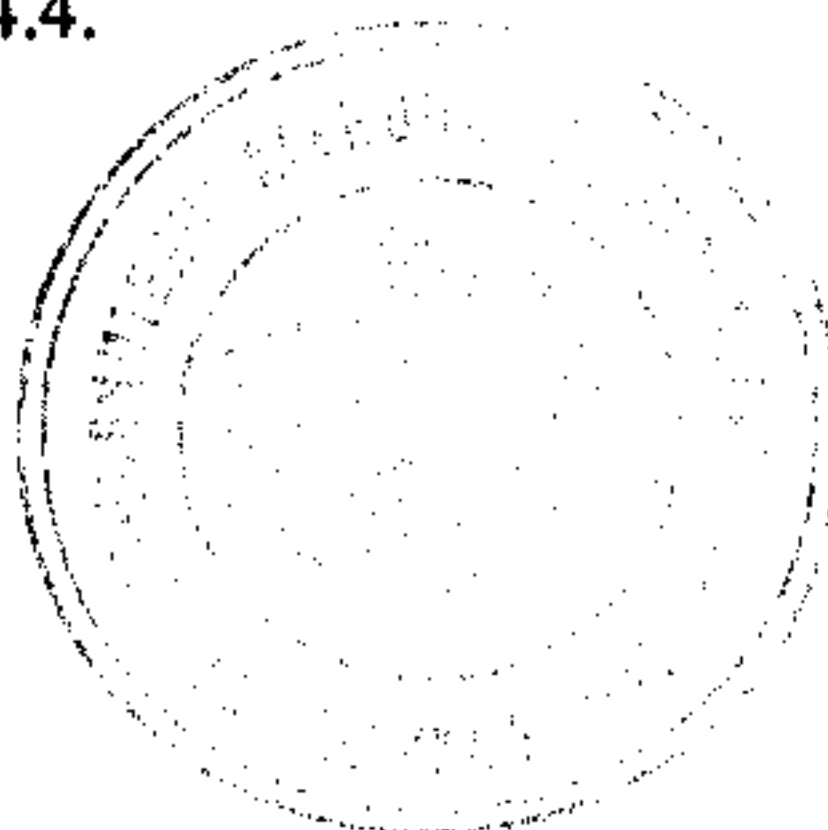
Следващите нежелани реакции са съобщени при пациенти, лекувани самостоятелно с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, често в дози по-високи от тези, съдържащи се в Co-Diovan.

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 вижте точка 4.4.



4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с Co-Diovan може да предизвика изразена хипотония, която би могла да доведе до замаяност, циркулаторен колапс и/или шок. Допълнително, в резултат на предозиране с хидрохлоротиазид, могат да се изявят следните белези и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитни нарушения, свързани със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение

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.

Валсартан 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 хидрохлоротиазид.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

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

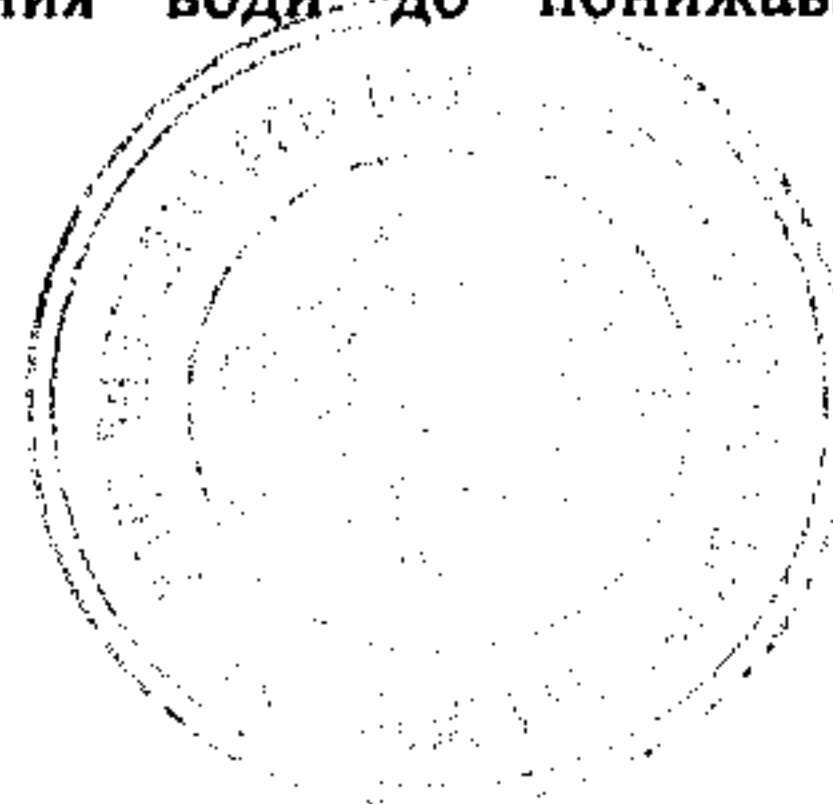
Валсартан

Валсартан 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 валсартан могат да стимулират неблокираните AT₂ рецептори, което противодейства на ефекта на AT₁ рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към AT₁ рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към AT₁, отколкото към AT₂ рецептора.

Валсартан не инхибира ACE, 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 странични ефекти.

В клинични проучвания, където валсартан е сравняван с ACE инхибитор, изявата на суха кашлица е значимо ($P < 0,05$) по-малка при пациентите лекувани с валсартан отколкото при тези лекувани с ACE инхибитор (2,6 % спрямо 7,9 %, съответно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с ACE инхибитор, 19,5 % от проучваните лица получаващи валсартан и 19,0 % от тези получаващи тиазиден диуретик имат кашлица в сравнение с 68,5 % от тези лекувани с ACE инхибитор ($P < 0,05$). Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни каналчета, за които е известно, че имат важна роля в сърдечно-съдовата регулация.

Приложението на валсартан 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 хидрохлоротиазид се постига допълнителна значима редукция на артериалното налягане.

Хидрохлоротиазид

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Показано 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 валсартан редукцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

Валсартан / хидрохлоротиазид

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

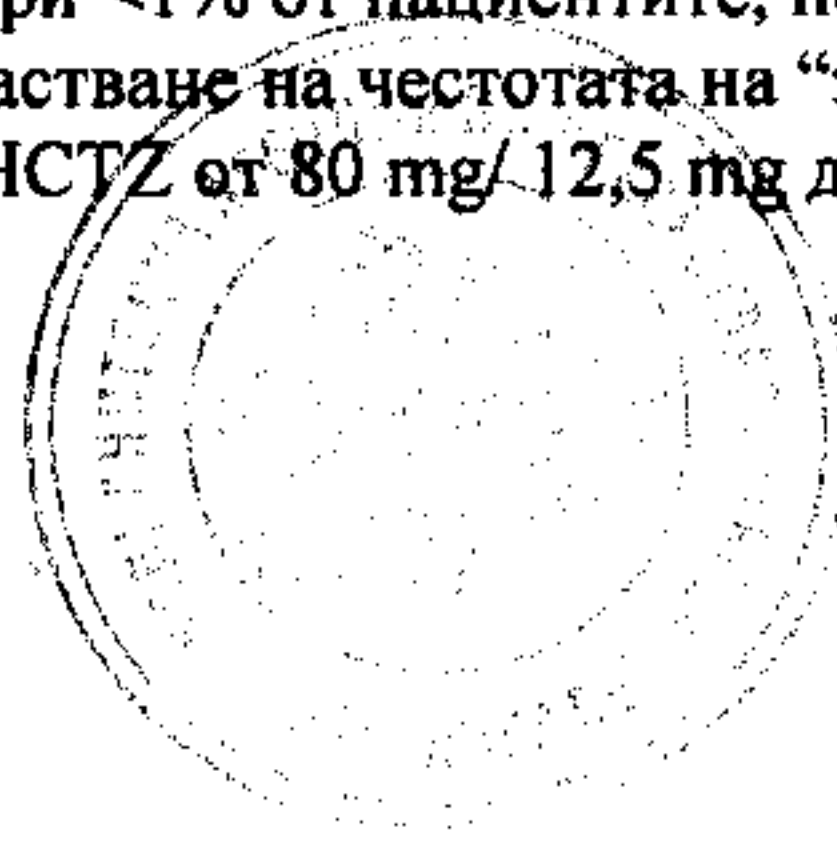
Второ, рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, с паралелна група проучване е показало, че фиксираната комбинация на валсартан 160 mg с HCTZ (хидрохлоротиазид) 12,5 mg или 25 mg подобрява контрола на артериалното налягане в по-голяма част от пациентите отколкото монотерапията с валсартан 160 mg.

Освен това фиксираната комбинация с HCTZ 25 mg е била значително по-ефективна от фиксираната комбинация с по-ниска доза HCTZ. Наблюдавани са следните нива на клинични отговори: валсартан 160 mg: 49%; валсартан 160 mg + HCTZ 12,5 mg: 61,7 %; валсартан 160 mg + HCTZ 25 mg: 68%.

Друго рандомизирано, двойно сляпо, активно контролирано, с паралелна група проучване е показало, че фиксираната комбинация на валсартан/HCTZ 320 mg/25 mg и 320 mg/12,5 mg са по-ефективни от валсартан 320 mg. Наблюдавани са следните клинични отговори: валсартан 320 mg: 52,7%; валсартан 320 mg + HCTZ 12,5 mg: 68,8%; валсартан 320 mg + HCTZ 25 mg: 74,9%.

Дозо-зависима хипокалиемия е настъпила при контролирано клинично проучване с валсартан + HCTZ. Хипокалиемия настъпва по-често при пациенти, получаващи 25 mg HCTZ, в сравнение с тези, получаващи 12,5 mg.

Дозозависими ортостатични реакции са докладвани при <1% от пациентите, получаващи комбинация от валсартан + HCTZ. Дозозависимо нарастване на честотата на "замаяност" е докладвано при пациенти приемащи дози валсартан/HCTZ от 80 mg/12,5 mg до 160 mg/25



mg. При неконтролирано проучване, при което Co-Diovan 160/25 е бил приеман от пациентите в продължение на 4 седмици, които не са били адекватно лекувани с валсартан 160 mg и HCTZ 12,5 mg, общият холестерол се покачва от 209 на 220 mg/dl.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан

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

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

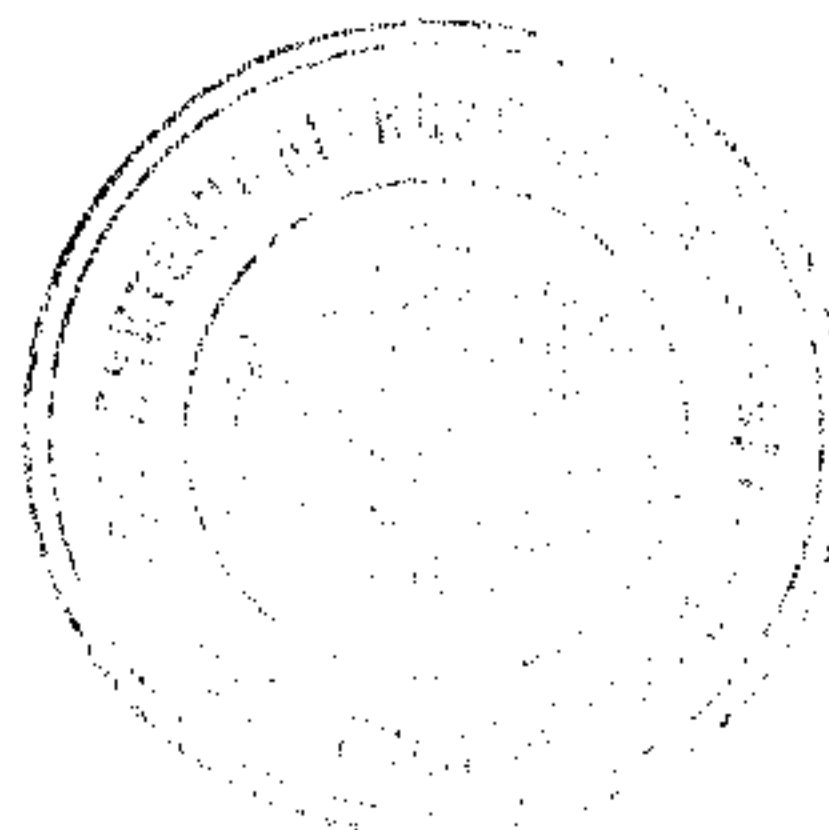
Валсартан се свързва във висока степен със серумните протеини (94-97 %), основно със серумния албумин. Обемът на разпределение в steady state е около 17 L. Плазменият клирънс е сравнително бавен (около 2 L/h) в сравнение с чернодробния кръвоток (около 30 L/h). Валсартан се елиминира основно като непроменено 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 хидрокси метаболит в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен. След перорален прием 83 % се екскретира с фекалиите и 13 % с урината, главно като непроменено съединение.

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбцията на хидрохлоротиазид, след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 ч), с подобни характеристики на абсорбция за суспензията и за таблетните форми. Кинетиките на разпределение и елиминиране 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 хидрохлоротиазид и при еднократен дневен прием акумулацията е минимална. Привидният обем на разпределение е 4-8 L/kg. Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70 %), основно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид, също така, акумулира в еритроцитите около 1,8 пъти повече, отколкото в плазмата.



Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид в сравнение с прием на гладно. Размерът на тези ефекти не е голям и има малко клинично значение.

Валсартан / хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е намалена с около 30 %, при едновременната употреба с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява отчетливо от едновременното приложение на хидрохлоротиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма влияние върху комбинираната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид, тъй като контролираните клинични проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям отколкото наблюдавания при всяко от лекарствата по отделно или с плацебо.

Особени групи пациенти

Напреднала възраст

При някои възрастни лица е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с млади лица. Това, обаче, не е показало клинична значимост.

Ограничени по размер данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при лица в напреднала възраст, здрави или хипертоници, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

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

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

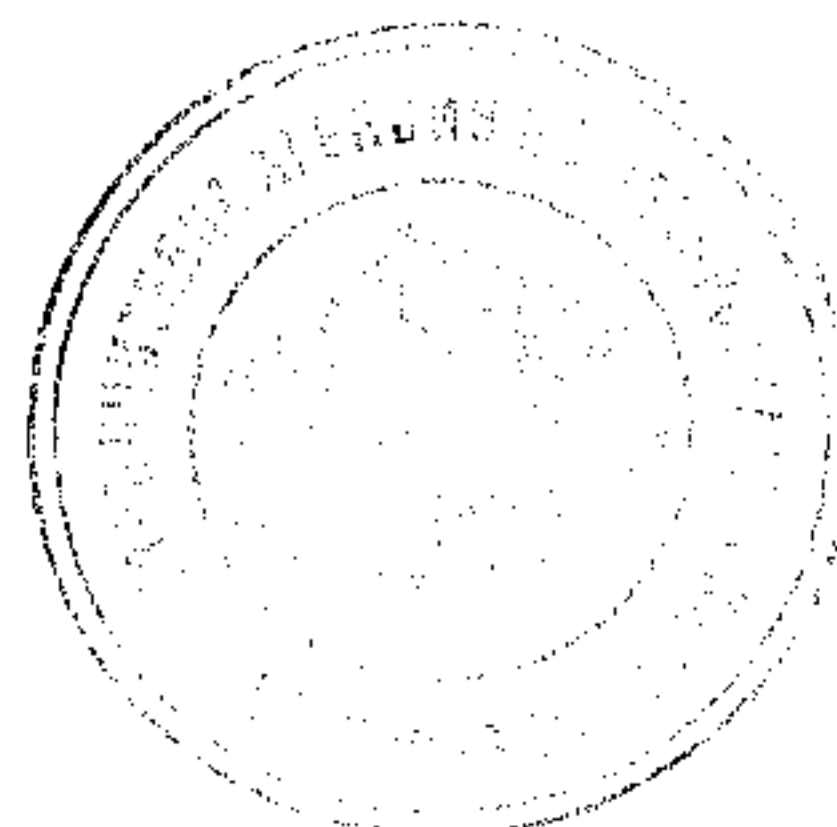
Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Екскретиран като вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло от бъбрека, бъбречната функция има изразен ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3 "Противопоказания").

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично проучване при пациенти с леко (n=6) до средно-тежко (n=5) чернодробно увреждане, приемането на валсартан е показало приблизително 2-кратно покачване на нивата на AUC and C_{max} в сравнение със здрави доброволци. Ето защо, Co-Diovan 320 mg/12.5 mg и Co-Diovan 320 mg/25 mg не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.2). Няма данни относно приложението на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3).

Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се повлиява значимо от чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Няма клинични данни, които да свидетелстват за риск при хората, основавайки се на конвенционални фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид 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 валсартан.

Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, 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 валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3mg/kg/ден при мармозети), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика.

Високи дози от комбинацията валсартан+хидрохлоротиазид 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 валсартан (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 валсартан при хора.

Комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид 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 валсартан и хидрохлоротиазид и не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

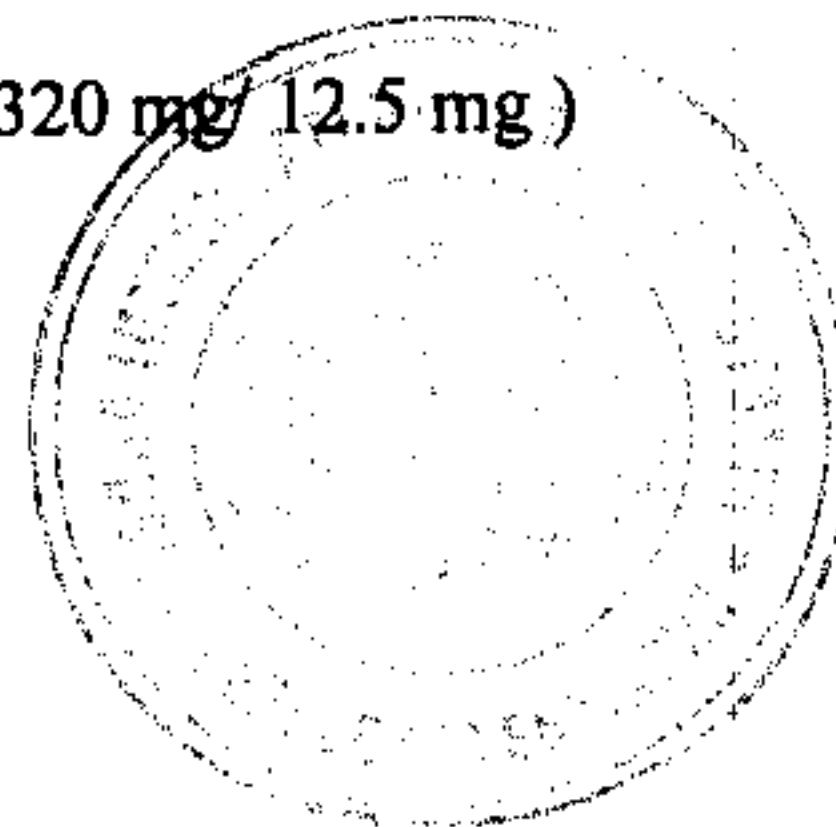
6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

микрокристална целулоза
колоиден силициев диоксид
кросповидон
магнезиев стеарат

Обвивка:

хипромелоза
макрогол 8000
талк
титанов диоксид (E171)
червен железен оксид (E172) (Co-Diovan филмирани таблетки 320 mg/ 12.5 mg)



жълт железен оксид (E172) (Co-Diovan филмирани таблетки 320 mg/ 25 mg)
черен железен оксид (E172)(Co-Diovan филмирани таблетки 320 mg/ 12.5 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 30° C.

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

6.5 Вид и състав на опаковката

PVC/ PVDC/Алуминиеви блистери

14, 28, 56 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25, D-90429 Nürnberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.10.1007

