

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Co-Diovan 160 mg / 25 mg film-coated tablets

Ко-Диован 160 mg / 25 mg филмирани таблетки

2. Качествен и количествен състав

Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (valsartan) и 25 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Кафяво-оранжеви, овални таблетки щамповани с "НХН" от едната страна и "NVR" от другата.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на есенциална хипертония.

Co-Diovan 160 mg/25 mg, комбинация от фиксирани дози (валсартан 160 mg/ хидрохлоротиазид 25 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 160 mg/25 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 160 mg/25 mg може да бъде прилаган при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с Diovan 160 mg. Лечението винаги трябва да се започва с по-ниската дозова форма на валсартан 160 mg/ хидрохлоротиазид 12,5 mg и да продължи най-малко 4-8 седмици преди да се премине на лечение с Co-Diovan 160/25 mg. Препоръчва се индивидуално титриране на дозата на отделните компоненти. Максималният антихипертензивен ефект на Co-Diovan 160 mg/25 mg се наблюдава в рамките на 4-8 седмици.

Co-Diovan 160 mg/25 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-4518 / 24.03.09
Одобрено:	32 / 24.02.09



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 160 mg /25 mg не трябва да се прилага при тези пациенти.

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.

Втори и трети триместър на бременността (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 (хепарин 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 160 mg/25 mg може да се изяви симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с Co-Diovan 160 mg/25 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 160 mg/25 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 160 mg/25 mg може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Co-Diovan 160 mg/25 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 160 mg/25 mg. Следователно Co-Diovan 160 mg/25 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 160 mg/25 mg при пациенти с бъбречна трансплантация. Следователно Co-Diovan 160 mg/25 mg не трябва да се прилага за лечение на хипертония при тези пациенти.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с Co-Diovan 160 mg/25 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 160 mg/25 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, 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.



Бременност

Не трябва да се започва лечение с ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) по време на бременност. Освен ако продължителната терапия с АРБ се прецени като съществена, лечението на пациентки, които планират бременност, трябва да бъде заменено с алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и да се започне алтернативно лечение, ако е подходящо (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

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

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид 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 160 mg/25 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 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), изисква повишено внимание и 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 160 mg/25 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, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ). Ако тези лекарства се приемат едновременно с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, 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 160 mg/25 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 предразполагащ фактор за torsades de pointes:

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други (напр. бепридил, цизарпид, дифеманил, еритромицин i.v., халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, супрафлоксацин, терфенадин, винкамин i.v.)

Дигиталисови гликозиди: Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани събдени 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 средства и инсулин): Може да се наложи коригиране на дозите.

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

Лекарствени продукти, прилагани за лечение на подагра (пробеницид, 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 пробеницид 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 холестиолови смоли: Абсорбцията на тиазидните диуретици се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли.

Цитотоксични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат): 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, индометацин) може да отслаби диуретичната и антихипертензивната активност на тиазидната съставка на Co-Diovan 160 mg/25 mg. Съпътстваща хиповолемия може да предизвика остра бъбречна недостатъчност.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тудокурарин): 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 доксациклин.

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

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Валсартан



Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са окончателни; независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с имат доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия); вижте също точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност".

В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.

Новородени, чиито майки са приемали АРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фето-плацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в човешкото мляко. Поради тази причина не се препоръчва приема на Diovan Comp по време на кърмене. Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

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 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-Dюван.



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, алоpecia

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.

Валсартан

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 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 (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).



4.9 Предозиране

Все още няма опит с предозиране на Co-Diovan 160 mg/25 mg. Основният симптом на предозиране с валсартан е възможно да бъде изразена хипотония със замаяване. 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.

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.

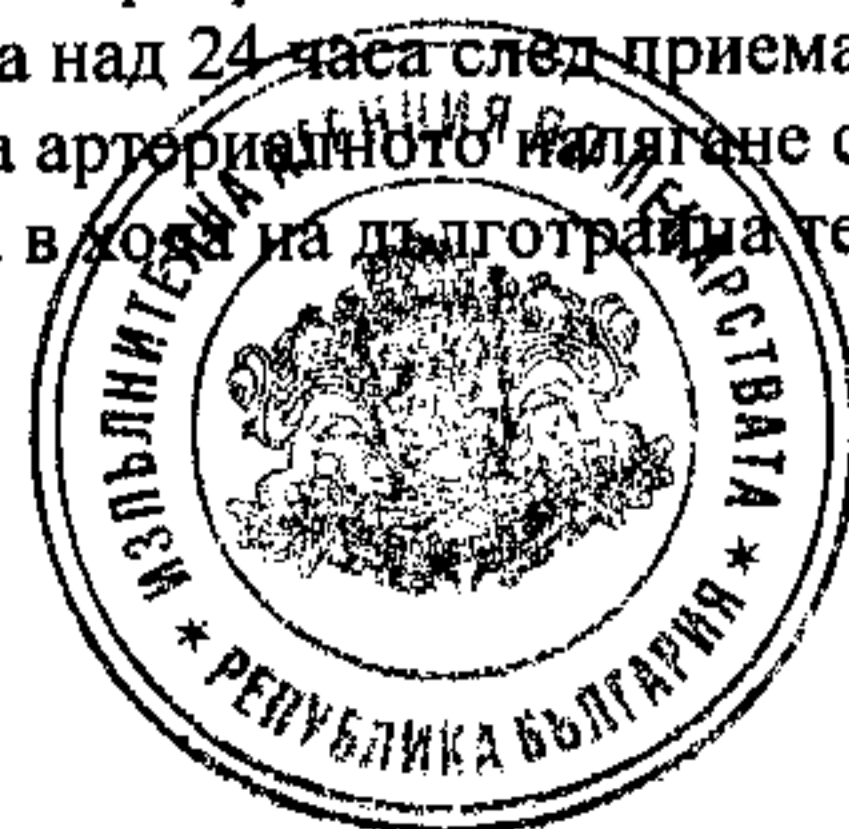
Валсартан

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 нежелани 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 канали, 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. 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 плазмения 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 25 mg подобрява контрола на артериалното налягане в по-голяма част от пациентите отколкото монотерапията с валсартан 160 mg.

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 заболеваемост 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 перорално приложение е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира широко. Средната абсолютна бионаличност на Diovan е 23 %. Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ 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 малко кумулитане, 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. Плазменният 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 фецеса и 13 % с урината, главно като непроменено съединение.



Когато валсартан се приема с храна, площта 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 на прием 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 както при суспензионна, така и при таблетна лекарствена форма. 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 кумулира в минимална степен. 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 пациенти в напреднала възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с млади индивиди. Това, обаче, не е показало клинична значимост.

Ограничени по размер данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид 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 160 mg/25 mg, не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-70 mL/min.

Няма данни за Co-Diovan 160 mg/25 mg 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.

Бъбречния клирънс на хидрохлоротиазид 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 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 160 mg/25 mg не трябва да се използва при тези пациенти (вж. точка 4.2 Дозировка). Няма данни относно приложението на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид не се повлиява значимо от чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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 по-вероятно да са предизвикани от валсартан.

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 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,
Силициев диоксид, колоиден безводен
Кросповидон
Магнезиев стеарат



Обвивка:

Хипромелоза
Макрогол 8000
Талк
Титанов диоксид (Е 171)
Червен железен оксид (Е 172)
Жълт железен оксид (Е 172)
Черен железен оксид (Е 172).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява над 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: 14 (1x14) 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, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040085

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

23.02.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

февруари 2009

