

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Co-Diovan 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Co-Diovan 160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Co-Diovan 320 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Co-Diovan 320 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 320 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Svaka filmom obložena tableta sadrži 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

80 mg/12,5 mg: Svijetlo narančasta, ovalna tableta, s utisnutom oznakom „HGH“ na jednoj strani i „CG“ na drugoj strani.

160 mg/ 12,5 mg: Tamno crvena, ovalna tableta, s utisnutom oznakom „HHH“ na jednoj strani i „CG“ na drugoj strani.

160 mg/25 mg: Smeđa, ovalna tableta, s utisnutom oznakom „HXXH“ na jednoj strani i „NVR“ na drugoj strani.

320 mg/ 12,5 mg: Ružičasta, ovalna tableta kosih rubova, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „HIL“ na drugoj strani.

320 mg/25 mg: Žuta, ovalna tableta kosih rubova, s utisnutom oznakom „NVR“ na jednoj strani i „CTI“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Co-Diovan fiksna kombinacija doza indicirana je u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Co-Diovana je jedna filmom obložena tableta jednom dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svakog sastojka. U svakom slučaju, potrebno je provoditi titriranje pojedinačnih sastojaka do sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih štetnih događaja.

Kada je klinički opravdano, u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom može se razmotriti direktan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju pod uvjetom da je provedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih sastojaka.

Nakon uvođenja terapije potrebno je procijeniti klinički odgovor na Co-Diovan te ako krvni tlak ostane nekontroliran doza se može povećati povećanjem bilo kojeg od sastojka do najviše doze od 320 mg/25 mg Co-Diovana.

Antihipertenzivni učinak je jako prisutan unutar 2 tjedna.

U većine bolesnika maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna. Međutim, u nekih bolesnika može biti potrebno 4-8 tjedana liječenja. To je potrebno uzeti u obzir tijekom titriranja doze.

Co-Diovan (samo 320 mg/25 mg)

Ako se nakon 8 tjedana ne vidi značajan dodatni učinak Co-Diovana 320 mg/25 mg, potrebno je razmotriti liječenje dodatnim ili zamjenskim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dio 4.3,4.4,4.5 i 5.1).

Način primjene

Co-Diovan se može uzimati s hranom ili bez nje, a treba ga uzeti s vodom.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) dozu nije potrebno prilagođavati. Budući da sadrži hidroklorotiazid, primjena Co-Diovana je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min) i anurijom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidroklorotiazida za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. Zbog valsartana koji je njegov sastojak, Co-Diovan je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre ili s bilijarnom cirozom i kolestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijski bolesnici

Co-Diovan se ne preporučuje za primjenu u djece ispod 18 godina starosti zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i), druge sulfonamidne lijekove ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje jetre, bilijarna ciroza i kolestaza.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min), anurija.
- Refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcemija i simptomatska hiperuricemija.
- Istodobna primjena Co-Diovana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Promjene elektrolita u serumu

Valsartan

Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim tvarima koje mogu povisiti razinu kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalija.

Hidroklorotiazid

Tijekom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, zabilježena je hipokalijemija. Preporučuje se česta kontrola kalija u serumu.

Liječenje tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, je povezano s hiponatrijemijom i hipokloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju izlučivanje magnezija mokraćom, što može rezultirati hipomagnezijemijom. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija. To može rezultirati hiperkalcemijom.

Kao i u bilo kojeg bolesnika koji prima diuretsku terapiju, potrebno je periodički određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima.

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine

U bolesnika koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidroklorotiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine ili elektrolita.

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije Co-Diovanom. Nedostatak natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja Co-Diovanom.

Bolesnici s teškim kroničnim zatajenjem srca ili drugim stanjima koja stimuliraju renin-angiotenzin-aldosteron sustav

U bolesnika u kojih funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca) je liječenje inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima bilo povezano s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrti. Evaluacija bolesnika sa zatajenjem srca ili zatajenjem srca nakon infarkta miokarda treba uvijek uključiti procjenu funkcije bubrega. Primjena Co-Diovana u bolesnika s teškim kroničnim zatajenjem srca nije utvrđena.

Stoga se ne može isključiti mogućnost da primjena Co-Diovana također može biti povezana s oštećenjem funkcije bubrega zbog inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Co-Diovan se ne bi trebao primjenjivati u ovih bolesnika.

Stenoza bubrežne arterije

Co-Diovan se ne bi trebao koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije kod postojanja samo jednog bubrega, jer urea u krvi i kreatinin u serumu mogu porasti u tih bolesnika.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebali liječiti Co-Diovanom, jer njihov renin-angiotenzin sustav nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega i klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 4.2). Kada se Co-Diovan koristi u bolesnika s oštećenjem bubrega preporučuje se periodičko praćenje razina kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Presadivanje bubrega

Trenutno ne postoji iskustvo sigurne primjene Co-Diovana u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, bez kolestaze, Co-Diovan treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Tiazide treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene u ravnoteži tekućine ili elektrolita mogu ubrzati hepatičku komu.

Angioedem u anamnezi

Angioedem, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji je uzrokovao opstrukciju dišnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela, i/ili jezika, prijavljen je u bolesnika liječenih valsartanom; neki od ovih bolesnika iskusili su angioedem s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Primjenu Co-Diovana u bolesnika u kojih se razvio angioedem treba odmah prekinuti, a Co-Diovan se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8).

Sistemska eritemski lupus

Zabilježeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemska eritemski lupus.

Ostali metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povišiti razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika sa dijabetes melitusom može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija mokraćom, te uzrokovati povremena i blaga povećanja kalcija u serumu, iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Značajna hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatireoidizma. Primjenu tiazida treba prekinuti prije izvođenja testova paratireoidne funkcije.

Fotosenzitivnost

Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su zabilježeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8). Ako se tijekom liječenja jave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, od engl. angiotensin II receptor antagonists) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Općenito

Potreban je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid su vjerojatnije u bolesnika s alergijom ili astmom.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni akutni glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid, koji je sulfonamid, povezan je s idiosinkratskom reakcijom koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, akutnom prolaznom kratkovidnošću i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju nagli nastup smanjene vidne oštine ili boli u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarna je terapija prekid uzimanja hidroklorotiazida čim je prije moguće. Može biti potrebno razmotriti promptno liječenje lijekovima ili kirurškim zahvatom ako intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. basal cell carcinoma, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. squamous cell carcinoma, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Co-Diovan i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane i s valsartanom i s hidroklorotiazidom

Ne preporučuje se istodobna primjena

Litij

Uočen je reverzibilni porast koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s ACE-inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidroklorotiazid. Budući da tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pretpostavlja se da Co-Diovan može dodatno povećati opasnost od toksičnosti litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Ostali antihipertenzivi

Co-Diovan može pojačati učinak drugih antihipertenzivnih tvari (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i direktni reninski inhibitori).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog učinka nije siguran te on nije dovoljan da se isključi njihova primjena.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od engl. non-steroidal anti-inflammatory medicines), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAID-e NSAID-i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak i antagonistu angiotenzina II i hidroklorotiazida kada se primjenjuju istodobno. Osim toga, istodobna primjena Co-Diovana i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Interakcije povezane s valsartanom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ARB (engl. angiotensin II receptor blocker), ACEI ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija

Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra nužnim propisati lijek koji utječe na razinu kalija, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

Prijenosnici

In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 i efluksnog MRP2 transportera. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istodobna primjena inhibitora transportera (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i na kraju istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

Bez interakcije

Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i sljedećih tvari: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju s hidroklorotiazidnom komponentom Co-Diovana (vidi interakcije povezane s hidroklorotiazidom).

Interakcije povezane s hidroklorotiazidom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu

Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može se povećati istodobnom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilatne kiseline i derivata)

Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom hidroklorotiazid-valsartan, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji mogu izazvati torsade de pointes

Zbog rizika od hipokalijemije, hidroklorotiazid se treba oprezno primjenjivati s lijekovima koji mogu izazvati torsade de pointes, osobito antiaritmikima klase Ia i klase III te nekim antipsihoticima.

Lijekovi koji utječu na razinu natrija u krvi

Hiponatrijemijski učinak diuretika može se pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savjetuje se oprez kod dugoročne primjene tih lijekova.

Glikozidi digitalisa

Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima može se javiti kao neželjeni učinak koji pojačavaju nastanak srčanih aritmija izazvanih digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Kalcijeve soli i vitamin D

Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili kalcijevim solima može povećati porast kalcija u serumu. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s kalcijevim solima može uzrokovati hiperkalcemiju u bolesnika kod kojih postoje predispozicije za hiperkalcemiju (npr. hiperparatireoidizam, zloćudna bolest ili stanja kojima posreduje vitamin D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)

Tiazidi mogu mijenjati toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika.

Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Beta-blokatori i diazoksid

Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergici i drugi lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergicima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

Suprotno tome, predviđa se da prokinetički lijekovi poput cisaprida mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od neželjenih učinaka izazvanih amantadinom.

Ionsko-izmjenjivačke smole

Apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, smanjuju kolestiramin ili kolestipol. To bi moglo imati za posljedicu subterapijske učinke tiazidnih diuretika. Međutim, planiranje primjene doze hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjeni najmanje 4 h prije ili 4-6 h nakon primjene smola potencijalno bi smanjilo interakciju.

Citotoksične tvari

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i pojačati njihove mijelosupresivne učinke.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurare.

Ciklosporin

Istodobno liječenje s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

Alkohol, barbiturati ili narkotici

Istodobna primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje imaju učinak snižavanja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sustava ili izravnim vazodilatacijskim djelovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

Metildopa

Postoje izolirana izvješća o hemolitičkoj anemiji u bolesnika koji se istodobno liječe metildopom i hidroklorotiazidom.

Jodna kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajivanja bubrega, posebno kod primjene visokih doza preparata s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, od engl. angiotensin II receptor antagonists) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena AIIRA je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod primjene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ukoliko nastavak terapije AIIRA-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje AIIRA-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA-ima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju); vidjeti također dio 5.3.

Ako je došlo do izloženosti AIIRA-ima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad majki koje su uzimale AIIRA-e treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Postoji ograničeno iskustvo s hidroklorotiazidom tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidroklorotiazid prelazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može

ugroziti fetoplacentnu perfuziju te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Dojenje

Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se primjena Co-Diovana tijekom dojenja ne preporučuje. Tijekom dojenja savjetuje se alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinka Co-Diovana na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4.8 Nuspojave

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, kao i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan plus hidroklorotiazid nego placebo, te nuspojave koje su zabilježene u pojedinačnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su ispod prema klasifikaciji organskih sustava. Tijekom liječenja valsartanom/hidroklorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju sa svakom komponentom odvojeno, no one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave

Nuspojave su podijeljene prema učestalosti, pri čemu su najčešće navedene prve, na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Učestalost nuspojava s valsartanom/hidroklorotiazidom

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo rijetko	Omaglica
Manje često	Parestezija
Nepoznato	Sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Tinitus
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj
Nepoznato	Nekardiogeni edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo rijetko	Proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Mijalgija
Vrlo rijetko	Artralgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Oštećena funkcija bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Umor
Pretrage	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, povišenje vrijednosti bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalijemija, hiponatrijemija, povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave Co-Diovana, iako one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima niti nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2. Učestalost nuspojava s valsartanom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Ostale reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatremija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Bol u abdomenu
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Zatajenje bubrega

Tablica 3. Učestalost nuspojava s hidroklorotiazidom

Hidroklorotiazid je u velikoj mjeri propisivan dugi niz godina, često u višim dozama od onih sadržanih u Co-Diovanu. Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika liječenih samo tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid:

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	Trombocitopenija, ponekad s purpurom
Vrlo rijetko	Agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži
Nepoznato	Aplastična anemija

Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hipokalijemija, povišenje lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	Hiponatremija, hipomagnezija, hiperuricemija
Rijetko	Hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
Vrlo rijetko	Hipokloremijska alkalozia
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Depresija, poremećaji sna
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko	Glavobolja, omaglica, parestezije
Poremećaji oka	
Rijetko	Oštećenje vida
Nepoznato	Efuzija žilnice, akutni glaukom zatvorenog kuta
Srčani poremećaji	
Rijetko	Srčane aritmije
Krvožilni poremećaji	
Često	Posturalna hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Vrlo rijetko	Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4), respiratorni distress uključujući pneumonitis i edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	Konstipacija, probavna nelagoda, proljev
Vrlo rijetko	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	Intrahepatička kolestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Disfunkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Urtikarija i drugi oblici osipa
Rijetko	Fotosenzitivnost
Vrlo rijetko	Nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa
Nepoznato	Erythema multiforme
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Impotencija

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Predožiranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Uz to, sljedeći znakovi i simptomi mogu se javiti zbog predožiranja hidroklorotiazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i grčevima mišića.

Liječenje

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba poleći i hitno dati nadomjestke soli i tekućine.

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom, zbog svog snažnog vezanja u plazmi, dok se uklanjanje hidroklorotiazida može postići dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: antagonisti angiotenzina II i diuretici, valsartan i diuretici; ATK oznaka: C09D A03.

Valsartan/hidroklorotiazid

Samo 80 mg/12,5 mg:

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,9/11,3 mmHg) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidroklorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (60%) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (25%) i 25 mg hidroklorotiazida (27%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 80 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (9,8/8,2 mmHg) u usporedbi s 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (51%) u usporedbi s 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (16,5/11,8 mmHg) u usporedbi s placebo (1,9/4,1 mmHg) i s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (64%) u usporedbi s placebo (29%) i hidroklorotiazidom (41%).

Samo za 160 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg:

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/7,5 mmHg) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (krvni tlak <140/90 mmHg ili sniženje sistoličkog krvnog tlaka ≥ 20 mmHg ili sniženje dijastoličkog krvnog tlaka ≥ 10 mmHg) s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (50%) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (25%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 160 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 160/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,6/11,9 mmHg) i s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/10,4 mmHg) u usporedbi s 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Razlika u sniženju krvnog tlaka između doza od 160/25 mg i 160/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 160/25 mg (68%) i 160/12,5 mg (62%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s 160 mg valsartana (49%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (1,9/4,1 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (12,7/9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 160/25 mg (81%) i 160/12,5 mg (76%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (29%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (41%), 25 mg hidroklorotiazida (54%) i 160 mg valsartana (59%).

Samo za 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg:

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 320 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 320/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (15,4/10,4 mmHg) i s 320/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (13,6/9,7 mmHg) u usporedbi s 320 mg valsartana (6,1/5,8 mmHg).

Razlika u sniženju sistoličkog krvnog tlaka između doza od 320/25 mg i 320/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s 320 mg valsartana (53%).

U dvostrukoslijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (7,0/5,9 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (14,5/10,8 mmHg) i 320 mg valsartana (13,7/11,3 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥ 10 mmHg) s 320/25 mg (85%) i 320/12,5 mg (83%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (45%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (60%), 25 mg hidroklorotiazida (66%) i 320 mg valsartana (69%).

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg:

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom javljala su se sniženja kalija u serumu ovisna o dozi. Sniženje kalija u serumu se češće javljalo u bolesnika kojima je davano 25 mg hidroklorotiazida, nego u onih kojima je davano 12,5 mg hidroklorotiazida. U kontroliranim kliničkim

ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom je učinak hidroklorotiazida na sniženje kalija bio umanjen učinkom valsartana na štednju kalija.

Korisni učinci valsartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet su trenutno nepoznati.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan

Valsartan je specifičan antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT₁, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi, nakon blokade AT₁ receptora valsartanom, mogu stimulirati neblokirani AT₂ receptor, što, čini se, djeluje kao protuteža učincima AT₁ receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor te ima znatno veći afinitet za AT₁ receptor (oko 20.000 puta) nego za AT₂ receptor. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore ni ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti ne pojačava djelovanje bradikinina ni supstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE-inhibitorom, učestalost suhog kašlja bila je značajno niža ($P < 0,05$) u bolesnika liječenih valsartanom, u odnosu na one liječene ACE-inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s anamnezom suhog kašlja tijekom terapije ACE-inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE-inhibitorom ($P < 0,05$).

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka, bez utjecaja na frekvenciju pulsa. U većine bolesnika antihipertenzivno djelovanje počinje unutar dva sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno se sniženje krvnog tlaka postiže unutar 4-6 sati. Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanoj doziranju, maksimalno se sniženje krvnog tlaka pri bilo kojoj dozi općenito postiže unutar 2-4 tjedna te se održava pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog tlaka.

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih klinički neželjenih događaja.

U hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina mokraćom. Klinička studija MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) procjenjivala je smanjenje izlučivanje albumina mokraćom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) u 332 dijabetičara tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). U 24. tjednu izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ($p < 0,001$) za 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Klinička studija Diovan Reducion of Proteinuria (DROP) dodatno je ispitala učinkovitost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina mokraćom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) sa šećernom bolešću tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 µg/min; 20-700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu = 80 µmol/l). Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina mokraćom je značajno smanjeno za 36% od početne vrijednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do

47%) te za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina mokraćom u hipertenzivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Hidroklorotiazid

Glavno mjesto djelovanja tiazidnih diuretika je distalni zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori djeluje kao primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida uključuje inhibiciju Na⁺Cl⁻ simportera, pretpostavlja se kompetiranjem za mjesto vezanja Cl⁻ iona, čime se utječe na mehanizam reapsorpcije elektrolita: izravno povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike podjednakoj mjeri, a neizravno smanjenjem volumena plazme putem ovog diuretskog djelovanja, nakon čega dolazi do porasta aktivnosti renina u plazmi, sekrecije aldosterona i gubitka kalija mokraćom, te pada koncentracije kalija u serumu. Budući da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje kalija u serumu je manje izraženo kod zajedničke primjene s valsartanom, nego kod monoterapije hidroklorotiazidom.

Nemelanomski rak kože:

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50,000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida smanjuje se za oko 30% kada se primjenjuje zajedno s valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utječe značajno zajednička primjena s hidroklorotiazidom. Ova uočena interakcija ne utječe na primjenu kombinacije valsartana i hidroklorotiazida, budući da su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasan antihipertenzivni učinak, koji je veći od učinka koji se postiže odvojenom primjenom pojedinačnih djelatnih tvari ili placeba.

Valsartan

Apsorpcija

Nakon oralne primjene samo valsartana vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može davati s hranom ili bez nje.

Raspodjela

Volumen raspodjele valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primjene iznosi oko 17 l, što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske bjelančevine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija

Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatnan.

Eliminacija

Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha} < 1$ sat, a $t_{1/2\beta}$ oko 9 sati). Valsartan se prvenstveno uklanja stolicom (oko 83% doze) i mokraćom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 l/sat, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 l/sat (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija

Apsorpcija hidroklorotiazida nakon oralne primjene je brza (t_{max} oko 2 sata). Povećanje srednje vrijednosti AUC-u je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.

Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako postoji, ima vrlo malu kliničku značajnost. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

Raspodjela

Prividni volumen raspodjele iznosi 4-8 l/kg.

Cirkulirajući hidroklorotiazid se veže na bjelančevine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom od otprilike 3 puta od razine u plazmi.

Eliminacija

Hidroklorotiazid se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek. Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s poluvijekom od prosječno 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida uz opetovano doziranje, a akumulacija je minimalna kod doziranja jedanput na dan. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku mokraćom. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

Posebne populacije

Starije osobe

Sustavna izloženost valsartanu bila je u nekih starijih ispitanika nešto viša nego u mladim; to međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih bolesnika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećenje bubrega

Pri preporučenoj dozi Co-Diovana nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 ml/min.

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (GFR <30 ml/min) i bolesnike na dijalizi nisu dostupni podaci za Co-Diovan. Valsartan se u velikoj mjeri veže na bjelančevine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se uklanjanje hidroklorotiazida postiže dijalizom.

Ako postoji oštećenje bubrega, srednje vršne razine u plazmi i vrijednosti AUC za hidroklorotiazid se povećavaju, a brzina izlučivanja u mokraći se smanjuje. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, uočeno je povećanje AUC hidroklorotiazida od tri puta. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega uočeno je povećanje AUC od 8 puta. Hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje jetre

U ispitivanju farmakokinetike u bolesnika s blagim (n=6) do umjerenim (n=5) poremećajem funkcije jetre, izloženost valsartanu se otprilike dvostruko povećala, u usporedbi s zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Ne postoje podaci o primjeni valsartana u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Jetrena bolest ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidroklorotiazida nakon oralne primjene ispitivana je u štakora i primata u ispitivanjima koja su trajala do 6 mjeseci. Nisu se pojavili nalazi zbog kojih bi se isključila primjena terapijskih doza u ljudi.

Pretpostavlja se da su promjene nastale primjenom kombinacije u ispitivanjima kronične toksičnosti najvjerojatnije izazvane valsartanskom komponentom. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubreg, a reakcija je bila jače izražena u primata nego štakora. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porasti uree u plazmi, kreatinina u plazmi i kalija u serumu, povećanja volumena mokraće i elektrolita u mokraći uz dozu od 30 mg/kg/d valsartana + 9 mg/kg/d hidroklorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/d u primata) vjerojatno zbog izmijenjene bubrežne hemodinamike. Te doze u štakora su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². Te doze u primata su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg.)

Visoke doze kombinacije valsartana i hidroklorotiazida su izazvale sniženje parametara za eritrocite (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/d u štakora i 30 + 9 mg/kg/d u primata). Te doze u štakora su 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². Te doze u primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg.)

U primata je uočeno oštećenje u želučanoj sluznici (uz dozu od 30 + 9 mg/kg/d). U bubregu je kombinacija također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola (pri 600 + 188 mg/kg/d u štakora te od 30

+ 9 mg/kg/d u primata). Te doze u primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². Te doze u štakora su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m². (Kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesniku tjelesne težine od 60 kg.)

Izgleda da se gore navedeni učinci mogu pripisati farmakološkim učincima visokih doza valsartana (blokada angiotenzin II-inducirane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju stanica koje stvaraju renin), a također se javljaju i s ACE-inhibitorima. Izgleda da ovi nalazi nisu značajni za primjenu terapijskih doza valsartana u ljudi.

Kombinacija valsartana i hidroklorotiazida nije ispitana na mutagenost, kromosomske lomove ili karcinogenost, jer nema dokaza o interakciji između dviju tvari. Međutim, ti testovi su provedeni pojedinačno za valsartan i hidroklorotiazid te nisu nađeni dokazi mutagenosti, kromosomskih lomova ni karcinogenosti.

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljavanjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) kod potomaka (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m² (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg). Slični nalazi su uočeni s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja (segment II) s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića nije bilo dokaza teratogenosti; uočena je, međutim, fetotoksičnost povezana s toksičnošću za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg:

Celuloza, mikrokristalična
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Krospovidon
Magnezijev stearat

Ovojnica:

80 mg/12,5 mg:

Hipromeloza
Makrogol 8000
Talk
Željezov oksid, crveni (E 172)
Željezov oksid, žuti (E 172)
Titanijev dioksid (E 171)

160 mg/12,5 mg:

Hipromeloza
Makrogol 8000
Talk
Titanijev dioksid (E 171)
Željezov oksid, crveni (E 172)

160 mg/25 mg:

Hipromeloza
Makrogol 4000
Talk
Titanijev dioksid (E 171)
Željezov oksid, crveni (E 172)
Željezov oksid, žuti (E 172)
Željezov oksid, crni (E 172)

320 mg/12,5 mg:

Hipromeloza
Makrogol 4000
Talk
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crni (E172)
Željezov oksid, crveni (E172)

320 mg/25 mg:

Hipromeloza
Makrogol 4000
Talk
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakiranja (spremnika)

80 mg/12.5 mg

PVC/PE/PVDC//Al ili PVC/PVDC//Al blisteri.

14; 28 u kalendarskom pakiranju; 30, 56; 98 u kalendarskom pakiranju; 280 filmom obloženih tableta.

PVC/PE/PVDC//Al ili PVC/PVDC//Al perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

56x1, 98x1; 280x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

160 mg/12.5 mg

PVC/PE/PVDC//Al ili PVC/PVDC//Al blisteri.

14, 28 u kalendarskom pakiranju, 56, 98 u kalendarskom pakiranju, 280 filmom obloženih tableta.

PVC/PE/PVDC//Al ili PVC/PVDC//Al perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

56x1, 98x1, 280x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

160 mg/25 mg

PVC/PE/PVDC//Al ili PVC/PVDC//Al blisteri.

14, 28 u kalendarskom pakiranju, 56, 98 u kalendarskom pakiranju, 280 filmom obloženih tableta.

PVC/PE/PVDC/Al ili PVC/PVDC/Al perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

56x1, 98x1, 280x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

320 mg/12.5 mg

PVC/ PVDC/Al blisteri.

7, 14, 28 u kalendarskom pakiranju, 56, 98 u kalendarskom pakiranju, 280 filmom obloženih tableta.

PVC/PVDC/Alu perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

56x1, 98x1, 280x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

320 mg/25 mg

PVC /PVDC/Al blisteri.

7, 14, 28 u kalendarskom pakiranju, 56, 98 u kalendarskom pakiranju, 280 filmom obloženih tableta.

PVC/PVDC/Al perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze.

56x1, 98x1, 280x1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.

Radnička cesta 37b

10 000 Zagreb

Tel. +385 1 6274 220

Faks +385 1 6274 255

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Co-Diovan 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-035681755

Co-Diovan 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-819796318

Co-Diovan 160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-133986302

Co-Diovan 320 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-174157013

Co-Diovan 320 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-063837675

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. kolovoza 2014.
Datum obnove odobrenja: 09. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.02.2022.