

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Co-Diovan<sup>®</sup>, 80/12,5 mg, film tablete

INN: valsartan, hidrohloriazid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Aktivne supstance: valsartan i hidrohloriazid.

Jedna film tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidrohloriazida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Lek Co-Diovan 80/12,5 mg: ovalne, blago bikonveksne, svetlo narandžaste film tablete; na jednoj strani imaju utisnutu oznaku "HGH", a na drugoj "CG".

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija esencijalne hipertenzije kod odraslih.

Lek Co-Diovan, fiksna kombinacija, je indikovana za lečenje pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohloriazidom.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Preporučena doza leka Co-Diovan je jedna film tableta jednom dnevno. Preporučuje se pojedinačno titriranje doze svake komponente leka. U svakom pojedinačnom slučaju, potrebno je sprovesti titriranje pojedinačnih komponenti, do sledeće doze, kako bi se smanjio rizik od pojave hipotenzije i drugih neželjenih događaja.

Kada je to klinički opravdano, kod pacijenata čiji krvni pritisak nije odgovarajuće kontrolisan monoterapijom valsartanom ili hidrohloriazidom, može se razmotriti direktan prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju, pod uslovom da je sprovedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih komponenti.

Nakon uvođenja terapije potrebno je proceniti klinički odgovor na lek Co-Diovan, i ukoliko krvni pritisak ostane nekontrolisan, doza se može povećati povećanjem bilo koje od komponenti do maksimalne doze od 320 mg/25 mg leka Co-Diovan.

Antihipertenzivno dejstvo se značajno ostvaruje u periodu od 2 nedelje.

Kod većine pacijenata, maksimalni efekti su zabeleženi u roku od 4 nedelje.

Međutim, kod nekih pacijenata može biti potrebno 4-8 nedelja lečenja. Ovo je potrebno uzeti u obzir tokom titracije doze.

##### Način primene

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

#### Doziranje kod posebnih grupa pacijenata

##### *Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR)  $\geq 30$  mL/min). S obzirom da sadrži hidrohloriazid, primena leka Co-Diovan je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 30$  mL/min) i anurijom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, bez holestaze, doza valsartana ne treba da prelazi 80 mg (videti odeljak 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze hidrohloriazida kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Obzirom da sadrži valsartan, primena leka Co-Diovan je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili sa bilijarnom cirozom i holestazom (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

##### *Doziranje kod starijih osoba*

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

##### *Doziranje kod dece*

Primena leka Co-Diovan se ne preporučuje kod dece uzrasta ispod 18 godina usled nedostatka podataka o bezbednosti i efikasnosti primene leka kod ove populacije.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu(e), druge sulfonamide ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i holestaza.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30$  mL/min), anurija.
- Refraktorna hipokalemija, hiponatremija, hiperkalcemija i simptomatska hiperurikemija.
- Istovremena primena leka Co-Diovan sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Promene serumskih elektrolita

##### *Valsartan*

Ne preporučuje se istovremena primena sa suplementima kalijuma, diureticima koji štede kalijum, zamenama za so koje sadrže kalijum, ili drugim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju kalijuma u krvi (heparin, itd). Preporučuje se adekvatno kontrolisanje koncentracije kalijuma u serumu.

##### *Hidrohloriazid*

Tokom terapije tiazidnim diureticima, uključujući hidrohloriazid, zabeležena je pojava hipokalemije. Preporučuje se česta kontrola koncentracije kalijuma u serumu. Terapija tiazidnim diureticima, uključujući i hidrohloriazid, povezuje se sa pojavom hiponatremije i hipohloremijske alkaloze. Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da izazove hipomagneziju. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcijuma. To može dovesti do hiperkalcemije.

Kao i kod bilo kog pacijenta koji je na terapiji diureticima, potrebna je periodična kontrola elektrolita u serumu u odgovarajućim vremenskim intervalima.

### Pacijenti sa smanjenim vrednostima natrijuma i/ili smanjenim intravaskularnim volumenom

Kod pacijenata koji su na terapiji tiazidnim diureticima, uključujući hidrohlorotiazid, potrebno je pratiti moguće pojave disbalansa elektrolita i tečnosti.

Kod pacijenata sa teškim nedostatkom natrijuma i/ili smanjenim intravaskularnim volumenom, poput onih koji primaju velike doze diuretika, u retkim slučajevima može nastati simptomatska hipotenzija posle započinjanja terapije lekom Co-Diovan. Nedostatak natrijuma i/ili smanjenim intravaskularnim volumenom treba korigovati pre započinjanja terapije lekom Co-Diovan.

### Pacijenti sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom ili drugim stanjima koja stimulišu renin-angiotenzin-aldosteron sistem

Kod pacijenata kod kojih bubrežna funkcija može da zavisi od aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema (kao što su pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom), terapija inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima može dovesti do oligurije i/ili progresivne azotemije i u retkim slučajevima akutne bubrežne insuficijencije i/ili smrti. Evaluacija pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili nakon infarkta miokarda treba uvek da uključi i procenu bubrežne funkcije. Upotreba leka Co-Diovan kod pacijenata sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom nije ustanovljena.

Stoga, ne može se isključiti da zbog inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema primena leka Co-Diovan takođe može dovesti do slabljenja bubrežne funkcije. Lek Co-Diovan ne treba koristiti kod ovih pacijenata.

### Pacijenti sa stenozom bubrežne arterije

Lek Co-Diovan ne treba koristiti za lečenje hipertenzije kod pacijenata sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije kod postojanja samo jednog bubrega, s obzirom da vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu mogu da porastu kod takvih pacijenata.

### Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom ne treba da budu lečeni lekom Co-Diovan, jer njihov renin-angiotenzin sistem nije aktivan.

### Stenoza aortne i mitralne valvule, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez kod pacijenata koji boluju od aortne ili mitralne stenozе, ili od opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnim poremećajem klirensa kreatinina  $\geq 30$  mL/min (videti odeljak 4.2). Preporučuje se praćenje serumskih koncentracija kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega a koji su na terapiji lekom Co-Diovan.

### Pacijenti sa transplantacijom bubrega

Trenutno nema iskustava o bezbednosti primene leka Co-Diovan kod pacijenata kod kojih je nedavno obavljena transplantacija bubrega.

### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim stepenom oštećenja funkcije jetre bez holestaze, lek Co-Diovan treba primenjivati uz oprez (videti odeljke 4.2 i 5.2). Tiazide treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnom bolešću jetre, jer manji poremećaj balansa tečnosti i elektrolita može uzrokovati hepatičnu komu.

### Angioedem u anamnezi

Kod pacijenata lečenih valsartanom prijavljena je pojava angioedema, uključujući otok larinksa i glotisa, što može dovesti do opstrukcije disajnih puteva i/ili otoka lica, usana, ždrela, i/ili jezika; neki od ovih pacijenata su prethodno imali angioedem prilikom primene drugih lekova, uključujući ACE inhibitore. Primenu leka Co-Diovan treba odmah prekinuti kod pacijenata kod kojih se razvije angioedem, i lek Co-Diovan ne treba ponovo primeniti (videti odeljak 4.8).

### Sistemski lupus eritematosus

U toku terapije tiazidima, uključujući hidrohlorotiazid može doći do egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa eritematosusa.

### Drugi metabolički poremećaji

Tiazidni diuretici, uključujući hidrohlorotiazid, mogu uticati na toleranciju glukoze i povećati koncentraciju holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. Kod pacijenata sa dijabetes melitusom može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemijskih lekova.

Tiazidi mogu da smanje izlučivanje kalcijuma mokraćom i da prouzrokuju povremena i blaga povećanja kalcijuma u serumu iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcijuma. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz postojećeg hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba prekinuti pre izvođenja testova za ispitivanje funkcije paratireoidnih žlezda.

### Fotosenzitivnost

Zabeleženi su slučajevi fotosenzitivnih reakcija kod upotrebe tiazidnih diuretika (videti odeljak 4.8). Ukoliko se tokom lečenja jave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se obustava terapije. Ako se ponovna primena diuretika smatra neophodnom, potrebno je zaštititi izložena područja od sunca ili veštačkog UVA zračenja.

### Trudnoća

Primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA - *engl. Angiotensin II Receptor Antagonists*) se ne sme započeti tokom trudnoće. Kod pacijentkinja koje planiraju trudnoću je potrebno primeniti drugu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđen bezbednosni profil u trudnoći, osim ukoliko se terapija AIIRA-a ne smatra esencijalnom. Ukoliko se utvrdi da je pacijentkinja na terapiji AIIRA u drugom stanju, potrebno je odmah obustaviti terapiju i ukoliko je prikladno, započeti lečenje alternativnom terapijom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

### Opšte upozorenje

Potreban je oprez kod pacijenata koji su već pokazali preosetljivost na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosetljivosti na hidrohlorotiazid su češće kod pacijenata sa alergijom i astmom.

### Akutni glaukom zatvorenog ugla

Primena hidrohlorotiazida, koji spada u sulfonamide, povezana je sa idiosinkratskom reakcijom koja dovodi do akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno nastalo smanjenje oštine vida ili bol u očima i obično nastaju nekoliko sati do jedne nedelje nakon uvođenja leka. Nelečen akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida.

Primarno lečenje je prekid terapije hidrohlorotiazidom, što je pre moguće. Ukoliko intraokularni pritisak ostane nekontrolisan, trebalo bi razmotriti hitno medicinsko ili hirurško lečenje. Faktori rizika za pojavu akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu biti alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

### Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije, i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron kombinacijom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih receptora tipa II (ARB) ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ukoliko se smatra da je terapija „dvostrukom blokadom“ apsolutno neophodna, ona mora biti pod nadzorom lekara specijaliste i mora se redovno kontrolisati funkcija bubrega, koncentracije elektrolita u krvi, kao i krvni pritisak.

ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora ne treba istovremeno koristiti kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

### Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (videti odeljak 4.8).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Interakcije koje se odnose na oba sastojka leka (valsartan i hidrohlorotiazid)

Ne preporučuje se istovremena primena

*Litijum*

Opisivana su reverzibilna povećanja serumskih koncentracija i toksičnosti litijuma za vreme istovremene primene litijuma sa ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih receptora tipa II ili tiazidima, uključujući hidrohlorotiazid. Kako tiazidi smanjuju bubrežni klirens litijuma, pretpostavlja se da će se rizik od intoksikacije litijumom dodatno povećati sa lekom Co-Diovan. Ako se pokaže da je kombinovana upotreba neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije litijuma u serumu.

Istovremena primena koja zahteva oprez

*Drugi antihipertenzivni lekovi*

Lek Co-Diovan može pojačati dejstvo drugih antihipertenzivnih lekova (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori, blokatori kalcijumskih kanala i direktni inhibitori renina).

*Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog efekta nije izvestan i nije dovoljan da se isključi njihova primena.

*Nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilnu kiselinu (>3g/dan) i neselektivne NSAIL-e*

NSAIL mogu smanjiti antihipertenzivno delovanje i antagonista angiotenzina II i hidrohlorotiazida kada se istovremeno primenjuju. Osim toga, istovremena primena leka Co-Diovan i NSAIL-a može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega i dovesti do porasta koncentracije kalijuma u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku lečenja, kao i odgovarajuća hidratacija pacijenta.

Interakcije povezane sa valsartanom

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) sa ARB, ACEI ili aliskirenom

Podaci iz kliničkih ispitivanja su pokazali da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) usled kombinovane primene ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena, povezana sa većom učestalošću pojave neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), u poređenju sa upotrebom jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istovremena primena

*Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamene za soli koje sadrže kalijum i ostale supstance koje mogu povećati koncentraciju kalijuma*

Ako se u kombinaciji sa valsartanom propisuje lek koji utiče na koncentraciju kalijuma, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi.

#### Transporteri

*In vitro* podaci ukazuju da je valsartan supstrat hepatičkih transportera preuzimanja OATP1B1/OATP1B3 i efluks-transportera MRP2. Klinički značaj ovih podataka je nepoznat. Istovremena primena sa inhibitorima transportera preuzimanja (npr. rifampin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebno je primeniti odgovarajuće mere pri otpočinjanju ili prekidanju istovremene primene sa ovim lekovima.

#### *Bez interakcije*

Prilikom ispitivanja interakcija sa valsartanom, nisu uočene klinički značajne interakcije valsartana sa sledećim lekovima: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidrohlorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu ući u interakciju sa hidrohlorotiazidnom komponentom leka Co- Diovan (videti interakcije povezane sa hidrohlorotiazidom).

#### Interakcije povezane sa hidrohlorotiazidom

##### Istovremena primena koja zahteva oprez

##### *Lekovi koji utiču na koncentraciju kalijuma u serumu*

Hipokalemijski efekat hidrohlorotiazida se može povećati istovremenom primenom sa diureticima koji ne štede kalijum, kortikosteroidima, laksativima, ACTH, amfotericinom, karbenoksolonom, penicilinom G, salicilnom kiselinom i derivatima.

Ukoliko se ovi lekovi propisuju sa kombinacijom hidrohlorotiazid-valsartan, preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi (videti odeljak 4.4).

##### *Lekovi koji mogu izazvati „torsade de pointes“*

Zbog rizika od nastanka hipokalemije, hidrohlorotiazid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji mogu izazvati „torsade de pointes“, naročito antiaritmikima klase Ia i klase III i nekim antipsihoticima.

##### *Lekovi koji utiču na koncentraciju natrijuma u serumu*

Hiponatremijski efekat diuretika može biti povećan istovremenom primenom sa lekovima kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici itd. Pri dugotrajnoj primeni ovih lekova se savetuje oprez.

##### *Glikozidi digitalisa*

Hipokalemija ili hipomagnezija nastale usled primene tiazida se mogu pojaviti kao neželjena dejstva koja podstiču nastajanje srčanih aritmija izazvanih digitalisom (videti odeljak 4.4).

##### *Kalcijumove soli i vitamin D*

Primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid, sa vitaminom D ili solima kalcijuma mogu povećati koncentraciju serumskog kalcijuma. Istovremena primena tiazidnih diuretika sa solima kalcijuma kod pacijenata sa predispozicijom za hiperkalcemiju, mogu izazvati hiperkalcemiju (npr. hiperparatireoidizam, malignitet ili stanja posredovana vitaminom-D) povećavajući tubularnu resorpciju kalcijuma.

##### *Antidijabetici (oralni antidijabetici i insulin )*

Lečenje tiazidom može uticati na toleranciju glukoze. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika. Metformin treba oprezno primenjivati zbog rizika od laktatne acidoze izazvane mogućom funkcionalnom insuficijencijom bubrega povezanom sa hidrohlorotiazidom.

##### *Beta blokatori i diazoksid*

Istovremena primena tiazidnih diuretika, uključujući hidrohloriazid, sa beta-blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidrohloriazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

#### *Lekovi koji se koriste u terapiji gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)*

Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika s obzirom da hidrohloriazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona.

Istovremena primena sa tiazidnim diureticima, uključujući hidrohloriazid, može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol.

#### *Antiholinergici i drugi lekovi koji utiču na gastrointestinalni motilitet*

Bioraspoloživost tiazidnih diuretika se može povećati kod upotrebe antiholinergičkih lekova (npr. atropin, biperiden), verovatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca. Nasuprot tome, očekuje se da prokinetski lekovi kao što je cisaprid mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

#### *Amantadin*

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, mogu povećati rizik od neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

#### *Jonoizmenjivačke smole*

Resorpcija tiazidnih diuretika, uključujući i hidrohloriazid, smanjena je u prisustvu holestiramina ili holestipola. Ovo može dovesti do smanjenog terapijskog efekta tiazidnih diuretika. Primena hidrohloriazida najmanje 4 sata pre ili 4-6 sati nakon primene smola bi potencijalno mogla da umanjati interakciju.

#### *Citotoksični lekovi*

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lekova (npr. ciklofosamid, metotreksat) putem bubrega i pojačati njihove mijelosupresivne efekte.

#### *Nedepolarizujući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)*

Tiazidi, uključujući i hidrohloriazid, pojačavaju dejstvo mišićnih relaksanasa kao što su derivati kurare-a.

#### *Ciklosporin*

Istovremeno lečenje ciklosporinom može povećati rizik od hiperurikemije i komplikacija gihta.

#### *Alkohol, barbiturati i narkotici*

Istovremena primena tiazidnih diuretika sa supstancama koje takođe dovode do smanjenja krvnog pritiska (npr. lekovi koji smanjuju simpatičku aktivnost centralnog nervnog sistema ili imaju direktno vazodilatatorno dejstvo) može da potencira nastanak ortostatske hipotenzije.

#### *Metildopa*

Postoje izolovani slučajevi hemolitičke anemije kod pacijenata na istovremenoj terapiji hidrohloriazida i metildope.

#### *Kontrastna sredstva sa jodom*

U slučaju dehidracije izazvane diuretikom, postoji povećan rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije, posebno kod primene velikih doza kontrastnih sredstava sa jodom. Pacijente je potrebno rehidrirati pre primene kontrastnog sredstva.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Valsartan

Ne preporučuje se primena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA - *engl. Angiotensin II Receptor Antagonists*) tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena AIIRA je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Nema ubedljivog epidemiološkog dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE-inhibitorima tokom prvog trimestra; međutim mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontrolisanih epidemioloških studija o riziku kod primene AIIRA, sličan rizik može postojati i za ovu grupu lekova. Osim ukoliko se nastavak terapije AIIRA smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba prevesti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju sa utvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju AIIRA treba odmah prekinuti i, ukoliko je potrebno, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da izloženost terapiji AIIRA tokom drugog i trećeg trimestra dovodi do fetotoksičnosti (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporena osifikacija lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3).

Ako je od drugog trimestra trudnoće nadalje, došlo do izloženosti AIIRA, savetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lobanje.

Novorođenčad čije su majke uzimale lekove AIIRA grupe treba pažljivo pratiti zbog mogućeg razvoja hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

#### Hidrohlortiazid

Postoji ograničeno iskustvo sa primenom hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna. Hidrohlortiazid prolazi placentnu barijeru. Na osnovu farmakološkog mehanizma delovanja hidrohlortiazida njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra može ugroziti fetoplacentnu perfuziju i može izazvati fetalne i neonatalne efekte poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

#### Dojenje

Nisu dostupne informacije o primeni valsartana tokom dojenja. Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko. Zato se primena leka Co-Diovan tokom dojenja ne preporučuje. Tokom dojenja se savetuje alternativna terapija lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Co-Diovan na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama. Pri upravljanju vozilima ili rukovanju mašinama treba imati na umu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica ili iscrpljenost.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije na lek koje su zabeležene u kliničkim studijama i laboratorijskim ispitivanjima češće su se javljale kod valsartana u kombinaciji sa hidrohlortiazidom nego kod placeba, a individualna postmarketinška iskustva su navedena u tabeli ispod prema klasifikaciji organskih sistema. Neželjene reakcije na lek za koje se zna da se javljaju kada se svaka komponenta leka primenjuje pojedinačno, a nisu zabeležene tokom kliničkih studija, mogu se pojaviti tokom terapije valsartanom/hidrohlortiazidom.

#### **Neželjene reakcije na lek**

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti, najučestalije su navedene prve i to na sledeći način: Veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).



U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije na lek su rangirane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Učestalost neželjenih događaja sa valsartanom/hidrohlortiazidom

|                                                             |                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>                     |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | dehidracija                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                           |                                                                                                                                                                                             |
| Veoma retko                                                 | vertoglavica                                                                                                                                                                                |
| Povremeno                                                   | parestezija                                                                                                                                                                                 |
| Nepoznato                                                   | sinkopa                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poremećaji oka</b>                                       |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | zamućen vid                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>                           |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | tinitus                                                                                                                                                                                     |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                                |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | hipotenzija                                                                                                                                                                                 |
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>  |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | kašalj                                                                                                                                                                                      |
| Nepoznato                                                   | nekardiološki edem pluća                                                                                                                                                                    |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                        |                                                                                                                                                                                             |
| Veoma retko                                                 | dijareja                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poremećaji mišično-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b> |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | mijalgija                                                                                                                                                                                   |
| Veoma retko                                                 | artralgija                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>               |                                                                                                                                                                                             |
| Nepoznato                                                   | oštećenje funkcije bubrega                                                                                                                                                                  |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>         |                                                                                                                                                                                             |
| Povremeno                                                   | zamor                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ispitivanja</b>                                          |                                                                                                                                                                                             |
| Nepoznato                                                   | povećanje koncentracije mokraćne kiseline u serumu, povećanje koncentracije bilirubina i kreatinina u serumu hipokalemija, hiponatremija, povećanje koncentracije uree u krvi, neutropenija |

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Neželjene reakcije prethodno prijavljene kod jedne od pojedinačnih komponenti, mogu se javiti i kao neželjena reakcija leka Co-Diovan, iako nisu zabeležene u kliničkim studijama ili u postmarketinškom periodu.

Tabela 2. Učestalost neželjenih reakcija sa valsartanom

|                                          |                                                                                 |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b> |                                                                                 |
| Nepoznato                                | smanjenje hemoglobina, smanjenje hematokrita, trombocitopenija                  |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>       |                                                                                 |
| Nepoznato                                | ostale reakcije preosetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>  |                                                                                 |
| Nepoznato                                | povećanje serumskog kalijuma, hiponatremija                                     |
| <b>Poremećaji uha i labirinta</b>        |                                                                                 |
| Povremeno                                | vertigo                                                                         |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>             |                                                                                 |
| Nepoznato                                | vaskulitis                                                                      |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>     |                                                                                 |
| Povremeno                                | abdominalni bol                                                                 |

|                                               |                                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>             |                                            |
| Nepoznato                                     | povećane vrednosti enzima jetre            |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>      |                                            |
| Nepoznato                                     | angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrab |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b> |                                            |
| Nepoznato                                     | bubrežna insuficijencija                   |

Tabela 3. Učestalost neželjenih reakcija sa hidrohloriazidom

Hidrohloriazid je opsežno propisivan tokom mnogo godina, često u višim dozama od onih koje se daju lekom Co-Diovan. Sledeće neželjene reakcije su prijavljivane kod pacijenata na monoterapiji tiazidnim diureticima, uključujući hidrohloriazid:

|                                                                               |                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b> |                                                                                                   |
| Nepoznato                                                                     | nemelanomski kancer kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)                       |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sistema:</b>                                     |                                                                                                   |
| Retko                                                                         | trombocitopenija ponekad sa purpurom                                                              |
| Veoma retko                                                                   | agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, depresija koštane srži                          |
| Nepoznato                                                                     | aplastična anemija                                                                                |
| <b>Poremećaji imunskog sistema</b>                                            |                                                                                                   |
| Veoma retko                                                                   | reakcija preosetljivosti                                                                          |
| <b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>                                       |                                                                                                   |
| Veoma često                                                                   | hipokalemija, povećane koncentracije lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)                    |
| Često                                                                         | hiponatremija, hipomagnezija, hiperurikemija                                                      |
| Retko                                                                         | hiperkalcemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje metaboličkih parametara kod dijabetičara |
| Veoma retko                                                                   | hipohloremička alkalozna                                                                          |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                                              |                                                                                                   |
| Retko                                                                         | depresija, poremećaji sna                                                                         |
| <b>Poremećaji nervnog sistema</b>                                             |                                                                                                   |
| Retko                                                                         | glavobolja, vrtoglavica, parestezija                                                              |
| <b>Poremećaji oka</b>                                                         |                                                                                                   |
| Retko                                                                         | oštećenje vida                                                                                    |
| Nepoznato                                                                     | akutni glaukom zatvorenog ugla                                                                    |
| <b>Kardiološki poremećaji</b>                                                 |                                                                                                   |
| Retko                                                                         | srčane aritmije                                                                                   |
| <b>Vaskularni poremećaji</b>                                                  |                                                                                                   |
| Često                                                                         | posturalna hipotenzija                                                                            |

|                                                             |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>  |                                                                                                                                                                  |
| Veoma retko                                                 | respiratorni distres uključujući pneumonitis i plućni edem                                                                                                       |
| <b>Gastrointestinalni poremećaji</b>                        |                                                                                                                                                                  |
| Često                                                       | gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje                                                                                                                      |
| Retko                                                       | konstipacija, gastrointestinalna nelagodnost, dijareja                                                                                                           |
| Veoma retko                                                 | pankreatitis                                                                                                                                                     |
| <b>Hepatobilijarni poremećaji</b>                           |                                                                                                                                                                  |
| Retko                                                       | intrahepatička holestaza ili žutica                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>               |                                                                                                                                                                  |
| Nepoznato                                                   | bubrežna disfunkcija, akutna bubrežna insuficijencija                                                                                                            |
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                    |                                                                                                                                                                  |
| Često                                                       | urtikarija i drugi oblici osipa                                                                                                                                  |
| Retko                                                       | fotosenzitivnost                                                                                                                                                 |
| Veoma retko                                                 | nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, kožne reakcije slične <i>lupus eritematosus-u</i> , reaktivacija kožnog <i>lupus eritematosus-a</i> |
| Nepoznato                                                   | eritema multiforme                                                                                                                                               |
| <b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>         |                                                                                                                                                                  |
| Nepoznato                                                   | pireksija, astenija                                                                                                                                              |
| <b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b> |                                                                                                                                                                  |
| Nepoznato                                                   | mišićni spazam                                                                                                                                                   |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>            |                                                                                                                                                                  |
| Često                                                       | impotencija                                                                                                                                                      |

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Predoziranje valsartanom može da rezultuje izrazitom hipotenzijom, koja može dovesti do smanjenog nivoa svesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Dodatno, sledeći znaci i simptomi se mogu javiti zbog predoziranja hidrohloriazidnom komponentom: mučnina, pospanost, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim artimijama i grčevima mišića.

### Lečenje

Vrsta terapije zavisi od toga koliko je vremena prošlo od ingestije leka, kao i od težine postojećih simptoma, prioritet je stabilizacija cirkulatornog sistema.

Ukoliko se javi hipotenzija, pacijenta bi trebalo postaviti u ležeći položaj sa podignutim nogama i rapidno korigovati cirkulatorni volumen i elektrolite.

Valsartan se praktično ne može eliminisati hemodijalizom, zbog jakog vezivanja za proteine plazme, dok se hidrohloriazid u izvesnom stepenu eliminiše dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** antagonisti receptora angiotenzina II (valsartan) i diuretici (hidrohloriazid)

**ATC šifra:** C09DA03

### Valsartan/hidrohloriazid

U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju sprovedenom na pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 12,5 mg hidrohloriazida, uočena su značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (14,9/11,3 mmHg) u poređenju sa 12,5 mg hidrohloriazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidrohloriazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga značajno veći procenat pacijenata je odgovorio na terapiju (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili sniženje za  $\geq 10$  mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (60%) u poređenju sa 12,5 mg hidrohloriazida (25%) i 25 mg hidrohloriazida (27%).

U dvostruko slepom, randomizovanom, aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju sprovedenom na pacijentima koji nisu odgovarajuće kontrolisani sa 80 mg valsartana, uočena su značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (9,8/8,2 mmHg) u poređenju sa 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio na terapiju (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili smanjenje  $\geq 10$  mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (51%) u poređenju sa 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostruko slepom, randomizovanom, placebo kontrolisanom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju kojim su poređene različite kombinacije doza valsartana/hidrohloriazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća smanjenja srednje vrednosti sistolnog/dijastolnog krvnog pritiska sa kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (16,5/11,8 mmHg) u poređenju sa placebom (1,9/4,1 mmHg) i sa 12,5 mg hidrohloriazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, značajno veći procenat pacijenata je odgovorio na terapiju (dijastolni krvni pritisak <90 mmHg ili smanjenje  $\geq 10$  mmHg) sa 80/12,5 mg valsartana/hidrohloriazida (64%) u poređenju sa placebom (29%) i hidrohloriazidom (41%).

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa valsartanom i hidrohloriazidom javljala su se smanjenja kalijuma u serumu zavisno od doze. Smanjenje kalijuma u serumu se javljalo češće kod pacijenata kojima je davano 25 mg hidrohloriazida, nego kod onih kojima je davano 12,5 mg hidrohloriazida. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima sa kombinacijom valsartan/hidrohloriazid, dejstvo hidrohloriazida na smanjenje koncentracije kalijuma u serumu je umanjeno valsartanom koji deluje tako što štedi kalijum.

Korisna dejstva valsartana u kombinaciji sa hidrohloriazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet su trenutno nepoznata.

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno lečenje hidrohloriazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

### **Valsartan**

Valsartan je oralno aktivan i specifičan antagonista receptora za angiotenzin II (Ang II). On deluje selektivno na receptorski podtip AT<sub>1</sub>, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Povišene koncentracije Ang II u plazmi nakon blokade AT<sub>1</sub> receptora valsartanom mogu stimulisati neblokirani AT<sub>2</sub> receptor, koji je izgleda protivteža efektu receptora AT<sub>1</sub>. Valsartan ne ispoljava nikakvu parcijalnu agonističku aktivnost na receptor AT<sub>1</sub> i ima mnogo veći (oko 20 000 puta) afinitet za receptor AT<sub>1</sub> nego za receptor AT<sub>2</sub>. Za valsartan nije poznato da se vezuje ili da blokira druge hormonske receptore ili jonske kanale važne za kardiovaskularnu regulaciju.

Valsartan ne inhibira ACE, takođe poznat i kao kininaza II, koji konvertuje Ang I u Ang II i razgrađuje bradikinin. Budući da nema efekat na ACE, niti pojačava delovanje bradikinina niti supstance P, antagonisti angiotenzina II su malo verovatno povezani sa kašljem. U kliničkim ispitivanjima gde je valsartan upoređivan sa ACE inhibitorom, incidenca suvog kašlja bila je značajno manja ( $p < 0,05$ ) kod pacijenata lečenih valsartanom nego kod onih lečenih ACE inhibitorom (2,6% prema 7,9%). U kliničkom ispitivanju na pacijentima koji su imali suvi kašalj u anamnezi tokom terapije ACE inhibitorom, kašalj se javio kod 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i 19,0% onih koji su primali tiazidni diuretik, u poređenju sa 68,5% pacijenata lečenih ACE inhibitorom ( $p < 0,05$ ).

Primena valsartana kod pacijenata sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska bez uticaja na srčanu frekvenciju. Kod većine pacijenata, nakon primene pojedinačne oralne doze, do nastanka antihipertenzivne aktivnosti dolazi u roku od 2 sata, a maksimalno smanjenje krvnog pritiska se postiže u roku od 4 do 6 sati. Antihipertenzivni efekat traje preko 24 sata posle davanja. Pri ponovljenom doziranju, maksimalno smanjenje krvnog pritiska, bilo kojom dozom, obično se postiže u roku od 2 do 4 nedelje i održava se tokom dugotrajne terapije. Kombinacijom sa hidrohloriazidom, postiže se značajno dodatno sniženje krvnog pritiska.

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

Kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa II i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. Kliničko ispitivanje MARVAL (*Micro Albuminurija Reduction with Valsartan*) je procenjivalo smanjenje izlučivanja albumina urinom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u poređenju sa amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) kod 332 pacijenta sa dijabetesom tipa II (prosečna starost: 58 godina; 265 muškaraca) sa mikroalbuminurijom (valsartan: 58 mikrograma/min; amlodipin: 55,4 mikrograma/min), normalnim ili povećanim krvnim pritiskom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi  $< 120$  mikromola/L). U 24. nedelji izlučivanje albumina mokraćom bilo je smanjeno ( $p < 0,001$ ) za 42% (-24,2 mikrograma/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) sa valsartanom i oko 3% (-1,7 mikrogram/min; 95% CI: -5,5 do 14,9) sa amlodipinom, uprkos sličnim stopama sniženja krvnog pritiska u obe grupe.

Kliničko ispitivanje „*Diovan Reduction of Proteinuria*“ (DROP) dodatno je ispitivalo efikasnost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom kod 391 pacijenta sa hipertenzijom (krvni pritisak = 150/88 mmHg) sa dijabetes melitusom tipa II, albuminurijom (srednja vrednost = 102 mikrograma/min; 20-700 mikrograma/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrednost kreatinina u serumu = 80 mikromola/L). Pacijenti su randomizovani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) i lečeni su 30 nedelja. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina urinom kod hipertenzivnih pacijenata sa diabetes mellitusom tip II. U 30. nedelji

izlučivanje albumina urinom je značajno smanjeno za 36% od početne vrednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) i za 44% sa 320 mg valsartana (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina urinom kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa II.

#### Ostalo: dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dva velika, randomizovana kontrolisana klinička ispitivanja (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) su ispitivala upotrebu ACE inhibitora u kombinaciji sa blokatorom angiotenzin II receptora

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata koji su u anamnezi imali kardiovaskularno ili cerebrovaskularno oboljenje ili dijabetes mellitus tip II koji su praćeni vidljivim oštećenjem organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod ispitanika sa dijabetes mellitusom tip II i dijabetesnom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nema značajnog efekta na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je uočen povećan rizik od hiperkalemije, akutnih povreda bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom. Uzevši u obzir njihove slične farmakodinamičke osobine, ovi rezultati su takođe relevantni za ostale ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora se ne smeju primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija koja je napravljena kako bi se ispitala korist dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes mellitusom tipom II i hroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću, ili obema. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar, oba su bila učestalija u grupi na aliskirenu u odnosu na grupu na placebo, i neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su bili češće prijavljivani u grupi na aliskirenu u odnosu na grupu na placebo.

#### Hidrohlorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretika je primarno u distalnim bubrežnim tubulima. Pokazano je da u bubrežnom korteksu postoji receptor visokog afiniteta kao primarno mesto za vezivanje i dejstvo tiazidnog diuretika i inhibiciju transporta NaCl u distalnim tubulima. Način delovanja tiazida je preko inhibicije Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> simportera, pretpostavlja se kompeticijom za mesto vezivanja Cl<sup>-</sup> jona, čime se utiče na mehanizam resorpcije elektrolita: direktnim povećanjem ekskrecije natrijuma i hlorida u približno ekvivalentnim količinama, a indirektno, diuretskim delovanjem koje smanjuje volumen plazme, sa posledičnim povećanjima reninske aktivnosti u plazmi, povećanjem sekrecije aldosterona, povećanjem izlučivanja kalijuma putem urina i smanjenjem serumskog kalijuma. Uzimajući u obzir da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje kalijuma u serumu je manje izraženo kod zajedničke primene sa valsartanom, nego kod monoterapije hidrohlorotiazidom.

#### Nemelanomski karcinom kože:

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1 430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlorotiazida (≥50000 mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (engl. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR

3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida (~25 000 mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu (~100 000 mg) (videti odeljak 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Valsartan/hidrohlorotiazid

Sistemska raspoloživost hidrohlorotiazida se smanjuje za oko 30% kad se primenjuje istovremeno sa valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utiče značajno zajednička primena sa hidrohlorotiazidom. Ova zapažena interakcija nema uticaja na kombinovanu primenu valsartana i hidrohlorotiazida, pošto su kontrolisana klinička ispitivanja pokazala jasno antihipertenzivno delovanje, veće od onog koje se dobije kad se lek daje pojedinačno ili kod placeba.

### Valsartan

#### *Resorpcija*

Nakon oralne primene samo valsartana, maksimalne koncentracije valsartana u plazmi postižu se u roku od 2 do 4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost za valsartan je 23%. Hrana smanjuje izloženost (mereno pomoću PIK-a) valsartanu za oko 40% i maksimalnu koncentraciju u plazmi ( $C_{max}$ ) za oko 50%, mada su koncentracije valsartana u plazmi oko 8h nakon doziranja slične u grupi koja je uzimala hranu i grupi koja je lek uzimala u stanju gladovanja. Međutim, navedeno smanjenje PIK-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog efekta, pa uzimanje hrane nema uticaja na oralnu primenu valsartana.

#### *Distribucija*

Volumen distribucije valsartana u stanju ravnoteže nakon intravenske primene je oko 17 L, što upućuje na to da se valsartan ne raspoređuje u većoj meri u tkiva. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme (94–97%), uglavnom za serumske albumine.

#### *Biotransformacija*

Valsartan se ne transformiše u većoj meri, obzirom da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi-metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% PIK valsartana). Taj metabolit nije farmakološki aktivan.

#### *Eliminacija*

Valsartan ispoljava multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  sat i  $t_{1/2\beta}$  približno 9 sati). Valsartan se prvenstveno eliminiše fecesom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom u nepromenjenom obliku. Nakon intravenske primene, klirens valsartana iz plazme iznosi oko 2 L/h, dok je njegov bubrežni klirens 0,62 L/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvreme eliminacije valsartana je 6 sati.

### Hidrohlorotiazid

#### *Resorpcija*

Resorpcija hidrohlorotiazida nakon oralne primene je brza ( $t_{max}$  oko 2 h). Povećanje srednje vrednosti PIK-a je linearno i proporcionalno dozno zavisno u terapijskim okvirima.

Efekat koji hrana ima na resorpciju hidrohlorotiazida, ako postoji, ima mali klinički značaj. Apsolutna bioraspoloživost hidrohlorotiazida je 70% nakon oralne primene.

#### *Distribucija*

Prividni volumen distribucije je 4-8 L/kg.

Cirkulišući hidrohlorotiazid se vezuje za proteine plazme (40-70%) uglavnom za serumske albumine. Hidrohlorotiazid se takođe akumulira u eritrocitima približno 3 puta više od nivoa u plazmi.

#### *Eliminacija*

Hidrohlortiazid se eliminiše pretežno u nepromenjenom obliku. Hidrohlortiazid se eliminiše iz plazme sa prosečnim poluvremenom eliminacije od 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promene u kinetici hidrohlortiazida nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je minimalna ako je doza jednom dnevno. Više od 95% resorbovane doze se izlučuje u nepromenjenom obliku urinom. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

### Posebne grupe pacijenata

#### *Stariji pacijenti*

Donekle više sistemsko izlaganje valsartanu je uočeno kod nekih starijih osoba nego kod mladih osoba; međutim, nije dokazano da to ima ikakvog kliničkog značaja.

Ograničeni podaci sugerišu da je sistemski klirens hidrohlortiazida smanjen i kod zdravih i kod starijih osoba sa hipertenzijom u poređenju sa mladim zdravim ispitanicima.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Pri preporučenoj dozi leka Co-Diovan nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata kod kojih je brzina glomerularne filtracije (GFR) od 30 do 70 mL/min.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 mL/min) i pacijenata podvrgnutih dijalizi, nema raspoloživih podataka o primeni leka Co-Diovan. Valsartan se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i ne može se ukloniti dijalizom, za razliku od hidrohlortiazida koji se uklanja dijalizom.

Ako postoji oštećenje funkcije bubrega, srednja vrednost maksimalnih koncentracija u plazmi i vrednost PIK za hidrohlortiazid su povećane, a brzina urinarne ekskrecije je smanjena. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, zapaženo je 3 puta veće povećanje PIK-a hidrohlortiazida. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega zabeleženo je povećanje PIK-a od 8 puta. Hidrohlortiazid je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3)

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

U farmakokinetičkoj studiji kod pacijenata sa blagim (n=6) do umerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre, izloženost valsartanu se približno dvostruko povećala u poređenju sa zdravim ispitanicima (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Nema raspoloživih podataka o bezbednoj upotrebi valsartana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3). Bolest jetre ne utiče značajno na farmakokinetiku hidrohlortiazida.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidrohlortiazida posle oralne primene je ispitivana na pacovima i marmozet majmunima u ispitivanjima koja su trajala do šest meseci. Nisu se pojavili podaci koji bi isključili primenu terapijskih doza kod ljudi.

Pretpostavlja se da su promene koje su se pojavile primenom ove kombinacije u ispitivanjima hronične toksičnosti, najverovatnije posledica dejstva valsartana. Ciljni organ ispitivanja toksičnosti je bio bubreg, a reakcija je bila jače izražena kod marmozet majmuna nego kod pacova. Ova kombinacija dovodi do oštećenja funkcije bubrega (nefropatija sa tubularnom bazofilijom, povećanje uree u plazmi, kreatinina u plazmi i serumskog kalijuma, povećanje volumena urina i elektrolita u urinu pri dozi od 30 mg/kg/dnevno valsartana + 9 mg/kg/dnevno hidrohlortiazida kod pacova i 10 + 3 mg/kg/dnevno kod marmozet majmuna), najverovatnije menjajući bubrežnu hemodinamiku. Ove doze kod pacova su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. Ove doze kod marmozet majmuna su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohlortiazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidrohlortiazida su dovele do smanjivanja parametara crvenih krvnih zrnaca (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit pri dozi od 100 + 31 mg/kg/dnevno kod pacova i 30 + 9 mg/kg/dnevno kod marmozeta). Ove doze kod pacova su 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohlortiazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. Te doze kod marmozet majmuna su 0,9 i 0,3 puta



veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohloriazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohloriazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg.)

Kod marmozet majmuna primećeno je oštećenje sluzokože želuca (pri dozi od 30 + 9 mg/kg/dnevno). Kombinacija takođe dovodi do hiperplazije aferentnih arteriola u bubrezima pri dozi od 600 + 188 mg/kg/dnevno kod pacova i pri dozi od 30 + 9 mg/kg/dnevno kod marmozeta). Ove doze kod marmozet majmuna su 0,9 i 0,3 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohloriazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. Ove doze kod pacova su 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidrohloriazida kod ljudi na osnovu mg/m<sup>2</sup>. (Proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohloriazida kod pacijenata čija je telesna masa 60 kg.)

Izgleda da su gore navedene promene izazvane farmakološkim dejstvom velikih doza valsartana (blokada angiotenzin II indukovanе inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju ćelija da proizvode renin) i takođe se pojavljuju kod ACE inhibitora. Ovi rezultati nemaju značaj za upotrebu terapijskih doza valsartana kod ljudi.

Kombinacija valsartan i hidrohloriazid nije ispitana na mutagenost, hromozomske aberacije ili karcinogenost, pošto nema dokaza o interakciji između ove dve supstance. Međutim, valsartan i hidrohloriazid su pojedinačno testirani i nisu pronađeni dokazi mutagenosti, hromozomskih aberacija i karcinogenosti.

Kod pacova, toksična doza valsartana (600 mg/kg/dnevno) za majke tokom poslednjih dana gestacije i tokom laktacije dovela je do smanjenja procenta preživljavanja, manjeg dobijanja na telesnoj masi i usporenog razvoja (odvajanje ušne školjke i otvaranje ušnog kanala) kod potomstva (videti odeljak 4.6). Ove doze kod pacova (600 mg/kg/dnevno) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovu mg/m<sup>2</sup> (proračun podrazumeva oralnu dozu od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji sa 25 mg/dan hidrohloriazida kod pacijenta čija je telesna masa 60 kg). Slični nalazi su viđeni sa valsartan/hidrohloriazid kod zečeva i pacova. U proučavanju embrio-fetalnog razvoja (deo II), pri primeni kombinacije valsartan/hidrohloriazid kod zečeva i pacova, nije bilo dokaza o teratogenosti, međutim zabeležena je fetotoksičnost udružena sa maternalnom toksičnošću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Lek Co-Diovan, 80/12,5 mg, film tableta

#### Jezero tablete:

Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Krospovidon;  
Magnezijum-stearat.

#### Film (obloga) tablete:

Hipromeloza;  
Makrogol 8000;  
Talk;  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
Titan-dioksid (E171).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

#### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC/Alu blister sa 14 film tableta i označenim danima u nedelji za doziranje (kalendarsko pakovanje).

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)  
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Noví Beograd

### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

515-01-00137-19-001

### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 12.05.2014.

Datum obnove dozvole: 03.09.2019.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2019.