

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Co-Diovan, 80/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Co-Diovan, 160/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Co-Diovan, 160/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Co-Diovan, 320/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Co-Diovan, 320/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 80 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 160 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.
Iga tablett sisaldab 320 mg valsartaani ja 25 mg hüdroklorotiasiidi.
INN. *Valsartanum, hydrochlorothiazidum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Co-Diovan 80/12,5 õhukese polümeerikattega tabletid on heleoranžid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on tähed HGH ja teisel küljel tähed CG.

Co-Diovan 160/12,5 õhukese polümeerikattega tabletid on tumepunased ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on tähed HHH ja teisel küljel tähed CG.

Co-Diovan 160/25 õhukese polümeerikattega tabletid on pruunid ovaalsed tabletid, mille ühel küljel on tähed HXH ja teisel küljel tähed NVR.

Co-Diovan 320/12,5 õhukese polümeerikattega tabletid on roosad ovaalse kujuga faasitud servadega tabletid, mille ühel küljel on tähed NVR ja teisel küljel tähed HIL.

Co-Diovan 320/25 õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalse kujuga faasitud servadega tabletid, mille ühel küljel on tähed NVR ja teisel küljel tähed CTI.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon täiskasvanutel.

Fikseeritud annusega kombinatsioonpreparaat on näidustatud patsientidele, kellel valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapiat ei taga piisavat vererõhu alanemist.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Co-Diovan'i soovitatav annus on üks õhukese polümeerikattega tablett üks kord ööpäevas. Soovitatav on üksikkomponentide annuse tiitrimine. Kõikidel juhtudel tuleb üksikkomponentide annust suurendada järk-järgult järgmise annuseni, et vähendada hüpotensiooni ja teiste kõrvaltoimete riski.

Kui see on kliiniliselt näidustatud, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud kombinatsioonile patsientidel, kellel ei saavutata vererõhu piisavat langust valsartaani või hüdroklorotiasiidi monoterapiaga, tingimusel, et järgitakse soovitatavat üksikkomponentide annuse tiitrimise järjekorda.

Co-Diovan'i toimel saavutatud kliinilist ravivastust tuleb hinnata pärast ravi alustamist ja kui ei saavutata vererõhu langust, võib annust suurendada ükskõik kumma komponendi annuse suurendamise teel maksimaalse Co-Diovan'i annuseni 320 mg/25 mg.

Antihüpertensiivne toime avaldub põhiliselt 2 nädala jooksul.

Enamikul patsientidest saabub maksimaalne toime 4 nädala jooksul. Kuid mõned patsiendid võivad selleks vajada 4...8 nädalat kestvat ravi. Sellega tuleb annuse tiitrimise ajal arvestada.

Manustamisviis

Co-Diovan'i võib võtta koos toiduga või ilma ning see tuleb neelata koos veega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) ≥ 30 ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Hüdroklorotiasiidi sisalduse tõttu on Co-Diovan vastunäidustatud raske maksakahjustusega (GFR < 30 ml/min) ja anuuriaga patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Valsartaani ja aliskireeni samaaegne kasutamine on neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Diabeet

Valsartaani ja aliskireeni samaaegne kasutamine on diabeediga patsientidel vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel ei tohi valsartaani annus ületada 80 mg (vt lõik 4.4). Hüdroklorotiasiidi annust ei ole vaja kohandada kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel. Valsartaani sisalduse tõttu on Co-Diovan vastunäidustatud raske maksakahjustusega või biliaarsirroosi ja kolestaasiga patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Co-Diovan'i ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

4.3. Vastunäidustused

- Ülitundlikkus valsartaani, hüdroklorotiasiidi, teiste sulfoonamiidi derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske maksafunktsiooni kahjustus, biliaarne maksatsirroos ja kolestaas.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min), anuuria.
- Refraktaarne hüpokaleemia, hüponatreemia, hüperkaltseemia ja sümptomaatiline hüperurikeemia.
- Angiotensiini retseptori antagonistide (*angiotensin receptor antagonists* - ARB), sealhulgas valsartaan, või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga diabeediga või neerukahjustusega (GFR <60 ml/min/1,73m²) patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seerumi elektrolüütide sisalduse muutused

Valsartaan

Kasutamine samaaegselt kaaliumi sisaldavate toidulisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või muude kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimitega (hepariin jt) ei ole soovitatav. Vajaduse korral tuleb jälgida kaaliumitaset.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga ravi ajal on kirjeldatud hüpokaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse sagedane kontroll.

Ravi tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidiga on seostatud hüponatreemia ja hüpokloreemilise alkaloosiga. Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesemiat. Tiasiiddiureetikumid vähendavad kaltsiumi eritumist. Selle tagajärjel võib tekkida hüperkaltseemia.

Nagu kõikidel diureetilistel ravi saavatel patsientidel, tuleb regulaarsete intervallide järel määrata seerumi elektrolüütide sisaldust.

Vähenenud naatriumisisalduse ja/või vedelikumahuga patsiendid

Tiasiiddiureetikume, sh hüdroklorotiasiidi saavaid patsiente tuleb jälgida vedeliku- või elektrolüütide tasakaalu häirete kliiniliste nähtude suhtes.

Raskekujulise naatriumi- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel, nt kes saavad diureetikume suurtes annustes, võib Co-Diovan'iga ravi alustamisel harvadel juhtudel tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Organismi naatriumi- ja/või vedelikuvaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist Co-Diovan'iga.

Patsiendid raske kroonilise südamepuudulikkuse või muude seisunditega, millega kaasneb reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimulatsioon

Patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raskekujulise südame paispuudulikkusega patsiendid), on ravi angiotensiinkonvertaasi inhibiitoritega seostatud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ning harvadel juhtudel ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga. Südamepuudulikkusega või müokardiinfarktijärgsetel patsientidel peab alati hindama neerufunktsiooni. Co-Diovan'i kasutamist ei ole uuritud raske kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel.

Seepärast ei saa välistada, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tõttu võib ka Co-Diovan'i kasutamine olla seotud neerufunktsiooni häiretega. Co-Diovan'i ei tohi nendel patsientidel kasutada.

Neeruarteri stenoos

Co-Diovan'i ei tohi kasutada hüpertensiooni raviks ühe- või kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsat neeru varustava neeruarteri stenoosiga patsientidel, sest neil võib suureneda vere urea- ja seerumi kreatiniinisaldus.

Primaarne hüperaldosteronism

Primaarse hüperaldosteronismiga patsiente ei tohi Co-Diovan'iga ravida, sest nende reniini-angiotensiini süsteem ei ole aktiveeritud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, hüpertroofiline obstruktiivne kardiomüopaatia

Nagu kõigi teistegi vasodilataatorite puhul, peab eriti ettevaatlik olema aordi- või mitraalklapi stenoosi või hüpertroofilise obstruktiivse kardiomüopaatia patsientidega.

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 30 ml/min (vt lõik 4.2). Co-Diovan'i kasutamisel neerukahjustusega patsientidel soovitatakse regulaarselt määrata seerumi kaaliumi-, kreatiniini- ja kusi happesaldust.

ARB'ide, sealhulgas valsartaan, või AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine aliskireeniga on neerukahjustusega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) patsientidele vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Neeru siirdamine

Co-Diovan'i kasutamise ohutuse kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidele kogemused puuduvad.

Maksafunktsiooni kahjustus

Co-Diovan'i kasutamisel kerge kuni keskmise maksakahjustusega ilma kolestaasita patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2). Tiasiide tuleb ettevaatusega kasutada kahjustatud maksafunktsiooniga või progressiivse maksahaigusega patsientidel, kuna väikesedki vedelike ja elektrolüütide kõikumised võivad vallandada maksakooma.

Anamneesis angioödeem

Valsartaaniga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi, sealhulgas kõri ja häälepaelte turset, mis põhjustab hingamisteede takistust ja/või näo, huulte, kurgu ja/või keele paistetust. Mõnedel neist patsientidest oli eelnevalt esinenud angioödeem teiste ravimitega, sealhulgas angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega. Patsientidel, kellel tekib angioödeem, tuleb Co-Diovan'i kasutamine koheselt lõpetada ja Co-Diovan'i ei tohi uuesti määrata.

Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

Muud ainevahetushäired

Tiasiiddiureetikumid (sh hüdroklorotiasiid) võivad muuta glükoositaluvust ning põhjustada kolesterooli, triglütseriidide ja kusi happe sisalduse suurenemist seerumis. Diabeediga patsientidel võib olla vaja korrigeerida insuliini või suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite annuseid.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada seerumi kaltsiumisisalduse vahelduvat ja kerget suurenemist teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud hüperkalseemia võib olla hüperparatüreoidismi ilminguks. Tiasiidravi tuleb katkestada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

Valgustundlikkus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkusreaktsioonide teket (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon tekib ravi ajal, soovitatakse ravi lõpetada. Kui vajalikuks peetakse

diureetikumi uuesti manustamist, on soovitatav kaitsta varjamata kehaosi päikese või kunstliku UVA kiirguse eest.

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptorite antagonistidega (AIIRA-d) ei tohi alustada raseduse ajal. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist AIIRA'ga peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Üldine

Ettevaatlik peab olema patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkust teiste angiotensiin II retseptorite antagonistide suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid hüdroklorotiasiidi suhtes tekivad suurema tõenäosusega allergia ja astmaga patsientidel.

Äge suletud nurga glaukoom

Sulfoonamiidi, hüdroklorotiasiidi, seostatakse idiosünkraasiaga, mis viib ägeda mööduva müopaatia ja ägeda suletud nurga glaukoomi tekkele. Sümptomite hulka kuulub vähenenud nägemisteravuse äge algus või silmavalu ja need esinevad tüüpiliselt mõne tunni kuni nädala jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletud nurga glaukoom võib viia püsivale nägemiskaotusele.

Esmane ravi on lõpetada hüdroklorotiasiidi manustamine nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhku ei saada kontrolli alla, võib kaaluda kohest medikamentoosset või kirurgilist ravi. Ägeda suletud nurga glaukoomi tekke riskiteguriks võib olla sulfoonamiidi või penitsilliini allergia anamneesis.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Vastuvõtlikel patsientidel on esinenud hüpotensioon, minestamine, rabandus, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutused (sealhulgas äge neerupuudulikkus), eriti koosmanustamisel teiste RAAS'i mõjutavate ravimitega. Aliskireeni samaaegne kasutamine angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite või angiotensiini retseptori antagonistidega (ARB) ei ole soovitatav reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi tekke tõttu.

Aliskireeni samaaegne kasutamine Co-Diovan'iga on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidele (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi vastastikkuse mõjuga seotud koostoimed

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptorite antagonistide või tiasiidiga (sh hüdroklorotiasiid) on esinenud seerumi liitiumikontsentratsioonide pöörduvat tõusu ja toksilisust. Kuna liitiumi renaalne kliirens väheneb tiasiidide kasutamisel, siis liitiumi toksilisuse risk võib Co-Diovan'iga eeldatavalt veelgi tõusta. Kui osutub vajalikuks seda kombinatsiooni kasutada, on soovitatav hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Co-Diovan võib suurendada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (nt guanetidiin, metüüldopa, vasodilataatorid, AKE inhibiitorid, AIIRA-d, beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid).

Pressoorsed amiinid (nt noradrenaliin, adrenaliin)

Võimalik on pressoorsete amiinide toime nõrgenemine. Selle toime kliiniline tähendus ei ol eselge ja ei takista nende kasutamist.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained, kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed mittesteroidsed põletikuvastased ained MSPVA'de toimel võib nõrgeneda nii angiotensiin II antagonistide kui ka hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toime kui neid kasutatakse samaaegselt. Peale selle võib Co-Diovan'i ja MSPVA'de samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise ja seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Seepärast on soovitatav jälgida neerufunktsiooni ravi algul, samuti tagada patsiendi piisav hüdratsioon.

Valsartaaniga seotud koostoimed

Reniin-angiotensiin-süsteemi (RAS) kahekordne blokaad ARB'ide, AKE inhibiitorite või aliskireeniga Ettevaatus on vajalik ARB'ide, sealhulgas valsartaan, koosmanustamisel teiste RAAS'i mõjutavate ravimitega, nagu AKE inhibiitorid või aliskireen (vt lõik 4.4).

Aliskireeni samaaegne kasutamine angiotensiini retseptori antagonistidega (ARB), sealhulgas valsartaan, või angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoritega on vastunäidustatud diabeediga või neerukahjustusega patsientidel (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja muud ained, mis võivad suurendada kaaliumisisaldust

Kui osutub vajalikuks kasutada koos valsartaaniga kaaliumisisaldust mõjutavat ravimit, on soovitatav jälgida vereplasma kaaliumisisaldust.

Transporterid

In vitro uuringute tulemused viitavad, et valsartaan on maksa tagasihaarde transporteri OATP1B1/OATP1B3 ja maksast väljavoolu vahendava transporteri MRP2 substraat. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole selge. Samaaegne manustamine koos tagasihaaret vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt rifampitsiin, tsüklosporiin) või väljavoolu vahendavate transporterite inhibiitoritega (nt ritonaviir) võib suurendada valsartaani süsteemset ekspositsiooni. Nende ravimitega koosmanustamise alustamisel või lõpetamisel on vajalik hoolikas jälgimine.

Koostoimed puuduvad

Valsartaani koostoime uuringutes ei ole valsartaanil leitud kliiniliselt olulisi koostoimeid järgmiste ainetega: tsimetidiin, varfariin, furosemiid, digoksiin, atenolool, indometatsiin, hüdroklorotiasiid, amlodipiin, glibenklamiid. Digoksiinil ja indometatsiinil võivad esineda koostoimed Co-Diovan'is sisalduva hüdroklorotiasiidiga (vt hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed).

Hüdroklorotiasiidiga seotud koostoimed

Samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik

Ravimid, mis mõjutavad kaaliumitaset vereseerumis

Hüdroklorotiasiidi hüpokaleemiline efekt võib suurened kui seda manustada koos kaliureetiliste diureetikumidega, kortikosteroididega, lahtistitega, AKTH'ga, amfoteritsiiniga, karbenoksolooniga, penitsilliin G-ga, salitsüülhappe ja selle derivaatidega.

Kui neid ravimeid määratakse koos hüdroklorotiasiidi-valsartaani kombinatsiooniga, on soovitatav plasma kaaliumisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Ravimid, mille manustamise tagajärjel võib tekkida torsade de pointes

Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb hüdroklorotiasiidi ettevaatlikult manustada koos ravimitega, mis võivad esile kutsuda *torsade de pointes*'i tekke, eriti Ia ja III klassi antiarütmikumid ning mõned antipsühhootikumid.

Seerumi naatriumisisaldust mõjutavad ained

Diureetikumide hüponatreemiline efekt võib olla intensiivsem, kui seda manustada koos järgmiste ravimitega nagu antidepressandid, antipsühhootikumid, antiepileptikumid jne. Nende ravimite pikaajalisel manustamisel on vaja olla ettevaatlik.

Digitaalse glükosiidid

Tiasiididest põhjustatud hüpokaleemia või hüpomagneesiumia võivad soodustada digitaalsest põhjustatud südame rütmihäirete teket (vt lõik 4.4).

Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi manustamine koos D-vitamiini või kaltsiumisooladega võib potentseerida seerumi kaltsiumisisalduse suurenemist. Tiasiiddiureetikumide manustamine koos kaltsiumisooladega tõstab tubulaarset kaltsiumi reabsorptsiooni, mis võib põhjustada hüperkaltseemiat patsientidel, kellel on eelsoodumus hüperkaltseemia tekkeks (nt hüperparatüreoidism, pahaloomuline kasvaja või D-vitamiiniga ravitavad seisundid).

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed preparaadid ja insuliin)

Tiasiidid võivad muuta glükoositaluvust. Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse korrigeerimine.

Metformiini tuleb kasutada ettevaatlikult, sest hüdroklorotiasiidiga seotud võimaliku funktsionaalse neerupuudulikkuse tagajärjel esineb laktatsidoosi tekkerisk.

Beeta-blokaatorid ja diasoksiid

Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi kasutamisel koos beeta-blokaatoritega võib suurened hüperglükeemia tekkerisk. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi mõjul võib suurened diasoksiini hüperglükeemiline toime.

Podagra raviks kasutatavad preparaadid (probenetsiid, sulfiinpürasoon ja allopurinool)

Urikosuuriliste preparaatide annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada seerumi kusi happesaldust. Vajalik võib olla probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide, sh hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine võib suurendada allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Antikoliinergilised ravimid ja teised seedetrakti tegevust mõjutavad ravimid

Antikoliinergiliste ravimite (nt atropiin, biperideen) toimel võib tiasiidi-tüüpi diureetikumide biosaadavus suurened seedetrakti motoorika vähenemise ja mao tühjenemise aeglustumise tõttu. Vastupidiselt võib eeldada, et prokinetiliselt ravimid, nagu näiteks tsisapriid, võivad tiasiiddiureetikumide biosaadavust vähendada.

Amantadiin

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad suurendada amantadiini kõrvatoimete riski.

Ioonvahetusvaigud

Tiasiiddiureetikumide (sh hüdroklorotiasiid) imendumine väheneb kolestüramiini või kolestipooli juuresolekul. See võib põhjustada tiasiiddiureetikumide subterapeutilist toimet. Siiski võib koostoimet tõenäoliselt vähendada, kui varieerida hüdroklorotiasiidi ja vaigu manustamist nii, et hüdroklorotiasiid oleks manustatud vähemalt 4 tundi enne või 4...6 tundi pärast vaigude manustamist.

Tsütotoksilised ained

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) võivad vähendada tsütotoksiliste ravimite (nt tsüklofosfamiid, metotreksaat) eritumist neerude kaudu ja tugevdada nende müelosupressiivset toimet.

Mittedepolariseerivad lihasrelaksandid (nt tubokurariin)

Tiasiidid (sh hüdroklorotiasiid) tugevdavad lihasrelaksantide, näiteks kuraare derivaatide toimet.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini samaaegne kasutamine võib suurendada hüperurikeemia ja podagra-tüüpi tüsistuste riski.

Alkohol, barbituraadid või narkootilised ained

Tiasiiddiureetikumide ja ainete, mis samuti langetavad vererõhku (nt vähendades sümpaatilise kesknärvisüsteemi aktiivsust või otsest vasodilatatsiooni aktiivsust) samaaegne manustamine võib tugevdada ortostaatilist hüpotensiooni.

Metüüldopa

Metüüldopa ja hüdroklorotiasiidi samaaegsel kasutamisel on esinenud hemolüütilise aneemia üksikjuhte.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumidest põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurenenud ägeda neerupuudulikkuse tekkerisk, eriti suuri joodiannuseid sisaldavate preparaatide kasutamisel. Enne manustamist on vajalik patsientide rehüdreerimine.

4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Valsartaan

Angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA'd) ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA'de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole võimaldanud järeldusi teha; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi angiotensiin II retseptorite antagonistide (AIIRA'de) kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Rasestuda kavatsevad patsiendid tuleb viia üle alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal on kindlaks määratud, välja arvatud, kui ravi jätkamist AIIRA'ga peetakse oluliseks. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA'ga kohe katkestada ja vajaduse korral alustada alternatiivset ravi.

AIIRA'de kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdramnioos, kolju aeglasem luustumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt ka lõik 5.3).

Kui AIIRA'sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliga neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA'sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kogemus raseduse, eriti esimese trimestri ajal, on piiratud. Loomkatsed ei ole piisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toimemehhanismi põhjal võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril mõjutada fetoplasentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel ja vastsündinul selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Imetamine

Valsartaani kasutamise kohta imetamise ajal andmed puuduvad. Hüdroklorotiasiid eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei soovitata Co-Diovan'i imetamise ajal kasutada. Eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, mille ohutusprofiil imetamise ajal on paremini välja selgitatud, eriti vastsündinu või enneaegse imiku imetamisel.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Co-Diovan'i toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Auto juhtimisel ja masinate käsitsemisel tuleb võtta arvesse, et vahetevahel võib tekkida peeringlust või roidumust.

4.8. Kõrvaltoimed

Järgnevalt on organsüsteemi klasside kaupa toodud kliinilistes uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimed ja laboratoorsed leiud, mida esineb sagedamini valsartaani pluss hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseeboga, ning üksikud turuletulekujärgsed teated. Ravi ajal valsartaani/hüdroklorotiasiidiga võivad tekkida kõrvaltoimed, mida teadaolevalt esineb kummagi komponendi eraldi kasutamisel, kuid mida ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes.

Kõrvaltoimed on loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasem esimesena, järgmise klassifikatsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse gruppis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Valsartaan/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt Dehüdratsioon

Närvisüsteemi häired

Väga harv Peeringlus

Aeg-ajalt Paresteesia

Teadmata Sünkoop

Silma kahjustused

Aeg-ajalt Ähmane nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt Kohin kõrvus

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt Hüpotensioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt Köha

Teadmata Mittekardiogeenne kopsuturse

Seedetrakti häired

Väga harv Kõhulahtisus

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt	Lihasvalu
Väga harv	Liigesvalu
Neerude ja kuseteede häired	
Teadmata	Neerufunktsiooni häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Aeg-ajalt	Väsimus
Uuringud	
Teadmata	Seerumi kusi happesisalduse suurenemine, seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemine, hüpokaleemia, hüponatreemia, vere ureaalämmastiku taseme tõus, neutropeenia

Lisainformatsioon üksikkomponentide kohta

Kummagi üksikkomponendi puhul eelnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed võivad olla ka Co-Diovan'i võimalikud kõrvaltoimed, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgsel perioodil.

Tabel 2. Valsartaani kõrvaltoimete esinemissagedus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Teadmata	Hemoglobiinisalduse vähenemine, hematokriti langus, trombotsütopeenia
----------	---

Immuunsüsteemi häired

Teadmata	Muud ülitundlikkus-/allergilised reaktsioonid, kaasa arvatud seerumtõbi
----------	---

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata	Seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, hüponatreemia
----------	--

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt	Vertiigo
-----------	----------

Vaskulaarsed häired

Teadmata	Vaskuliit
----------	-----------

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt	Kõhuvalu
-----------	----------

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate tõus
----------	---------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata	Angioödeem, bulloosne dermatiit, lööve, sügelus
----------	---

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata	Neerupuudulikkus
----------	------------------

Tabel 3. Hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimete esinemissagedus

Hüdroklorotiasiidi on laialdaselt kasutatud palju aastaid, sageli suuremates kui Co-Diovan'is sisalduvates annustes. Järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud tiasiiddiureetikume (sh hüdroklorotiasiidi) monoterapijana saanud patsientidel:

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv	Trombotsütopeenia, mõnikord koos purpuriga
Väga harv	Agranulotsütoos, leukopeenia, hemolüütiline aneemia, luuüdi supressioon
Teadmata	Aplastiline aneemia

Immuunsüsteemi häired

Väga harv

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage

Sage

Harv

Väga harv

Psühhiaatrilised häired

Harv

Närvisüsteemi häired

Harv

Silma kahjustused

Harv

Teadmata

Südame häired

Harv

Vaskulaarsed häired

Sage

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv

Seedetrakti häired

Sage

Harv

Väga harv

Maksa ja sapiteede häired

Harv

Neerude ja kuseteede häired

Teadmata

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage

Harv

Väga harv

Teadmata

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage

Ülitundlikkusreaktsioonid

Hüpokaleemia, lipiidide taseme tõus veres (eriti suuremate annuste korral)

Hüponatreemia, hüpomagneseemia, hüperurikeemia

Hüperkaltseemia, hüperglükeemia, glükosuuria ja diabeedi metaboolse staatuse halvenemine

Hüpokloreemiline alkaloos

Depressioon, unehäired

Peavalu, pearinglus, paresteesia

Nägemise kahjustus

Äge suletud nurga glaukoom

Südame rütmihäired

Posturaalne hüpotensioon

Respiratoorne distress, sh pneumoniit ja kopsuturse

Isutus, kerge iiveldus ja oksendamine

Kõhukinnisus, ebamugavustunne seedetraktis, diarröa

Pankreatiit

Intrahepaatiline kolestaas või ikterus

Neerufunktsiooni häire, äge neerupuudulikkus

Urtikaaria ja muud lööbe vormid

Fotosensibilisatsioon

Nekrotiseeriv vaskuliit ja toksiline epidermaalne nekrolüüs, naha erütematoosse luupuse taolised reaktsioonid, naha erütematoosse luupuse reaktiveerumine

Multiformne erüteem

Pürekia, asteenia

Lihaskramp

Impotentsus

4.9. ÜleannustamineSümptomid

Valsartaani üleannustamine võib põhjustada märgatavat hüpotensiooni, mis võib viia teadvuse nõrgenemise, vereringe kollapsi ja/või šokiseisundini. Lisaks võivad tekkida järgmised hüdroklorotiasiid-

komponendi üleannustamisest tingitud nähud ja sümptomid: iiveldus, somnolentsus, hüповoleemia ja elektrolüütide tasakaalu häired, mis on seotud südame rütmihäirete ja lihasspasmidega.

Ravi

Ravimeetmed sõltuvad manustamisajast ning sümptomite liigist ja raskusastmest, millest tähtsaim on vereringe stabiliseerimine.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse ning asendada kiiresti soola- ja vedelikukaotus.

Suure seonduvuse tõttu plasmavalkudega ei ole valsartaan eemaldatav hemodialüüsi teel, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiin II antagonistid ja diureetikumid
ATC-kood: C09DA03.

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (14,9/11,3 mmHg) võrreldes 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (5,2/2,9 mmHg) ja 25 mg hüdroklorotiasiidiga (6,8/5,7 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (60%) kui 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (25%) ja 25 mg hüdroklorotiasiidi (27%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 80 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (9,8/8,2 mmHg) võrreldes 80 mg valsartaani (3,9/5,1 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (6,5/6,2 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (51%) kui 80 mg valsartaani (36%) ja 160 mg valsartaani (37%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 80/12,5 mg kombinatsiooni (16,5/11,8 mmHg) kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning nii 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg) kui ka 80 mg valsartaaniga (8,8/8,6 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk <90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 80/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel (64%) võrreldes platseebo (29%) ja hüdroklorotiasiidiga (41%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg kombinatsiooni kasutamisel (12,4/7,5 mmHg) võrreldes 25 mg hüdroklorotiasiidiga (5,6/2,1 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (vererõhk <140/90 mmHg või süstoolse vererõhu langus ≥ 20 mmHg või diastoolse vererõhu

langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/12,5 mg valsartaani/hüdroklorotiasiidi (50%) kui 25 mg hüdroklorotiasiidi (25%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 160 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) kui ka 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 160 mg valsartaaniga (8,7/8,8 mmHg). Vererõhu languse erinevus 160/25 mg ja 160/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk < 90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (68%) ja 160/12,5 mg (62%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 160 mg valsartaani (49%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) ja 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (1,9/4,1 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (12,7/9,3 mmHg) ja 160 mg valsartaaniga (12,1/9,4 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk < 90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 160/25 mg (81%) ja 160/12,5 mg (76%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (29%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (41%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (54%) ja 160 mg valsartaaniga (59%).

Topeltpimedas, randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus patsientidel, kellel ei saavutatud 320 mg valsartaani kasutamisel piisavat vererõhu langust, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust nii valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) kui ka 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes 320 mg valsartaaniga (6,1/5,8 mmHg).

Süstoolse vererõhu languse erinevus 320/25 mg ja 320/12,5 mg annuste vahel oli ka statistiliselt oluline. Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk < 90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (75%) ja 320/12,5 mg (69%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kui 320 mg valsartaani (53%) kasutamisel.

Topeltpimedas, randomiseeritud, platseebokontrollitud faktoriaalse ülesehitusega uuringus, kus võrreldi valsartaani/hüdroklorotiasiidi erinevaid annusekombinatsioone vastavate üksikkomponentidega, täheldati oluliselt suuremat keskmist süstoolse/diastoolse vererõhu langust valsartaani/hüdroklorotiasiidi 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) ja 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) kombinatsiooni kasutamisel võrreldes platseebo (7,0/5,9 mmHg) ning vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hüdroklorotiasiidi (14,5/10,8 mmHg) ja 320 mg valsartaaniga (13,7/11,3 mmHg). Lisaks saavutas ravivastuse (diastoolne vererõhk < 90 mmHg või langus ≥ 10 mmHg) oluliselt suurem protsent patsiente 320/25 mg (85%) ja 320/12,5 mg (83%) valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel võrreldes platseebo (45%) ja vastavate monoteraapiatega, st 12,5 mg hüdroklorotiasiidi (60%), 25 mg hüdroklorotiasiidi (66%) ja 320 mg valsartaaniga (69%).

Valsartaani + hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes tekkis seerumi kaaliumisisalduse annusest sõltuv vähenemine. Seerumi kaaliumisisalduse vähenemine tekkis sagedamini hüdroklorotiasiidi annuses 25 mg kui 12,5 mg saanud patsientidel. Valsartaani/hüdroklorotiasiidi kontrollitud kliinilistes uuringutes nõrgenes hüdroklorotiasiidi kaaliumisisaldust langetav toime valsartaani kaaliumi säästva toime mõjul.

Valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni kasulik toime kardiovaskulaarsele suremusele ja haigestumusele on praegu teadmata. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline ravi hüdroklorotiasiidiga vähendab kardiovaskulaarse suremuse ja haigestumuse riski.

Valsartaan

Valsartaan on suukaudselt aktiivne, tugevatoimeline ja spetsiifiline angiotensiin II retseptorite antagonist. See avaldab selektiivset toimet AT₁-retseptori alatüübile, millest tulenevad angiotensiin II teadaolevad toimed. Valsartaani poolt põhjustatud AT₁-retseptorite blokaadile järgnev angiotensiin II sisalduse tõus plasmas võib stimuleerida blokeerimata AT₂-retseptoreid, mis ilmselt tasakaalustab AT₁-retseptorite toime. Valsartaanil puudub osaline agonistlik toime AT₁-retseptoritele ja on tunduvalt suurem afiinsus (ligikaudu 20 000 korda) AT₁-retseptorite suhtes kui AT₂-retseptorite suhtes. Valsartaan teadaolevalt ei inhibeeri ega blokeeri teisi hormoonretseptoreid ega ioonikanaleid, mis on olulised südame ja veresoonkonna regulatsioonis.

Valsartaan ei inhibeeri angiotensiini konverteerivat ensüümi (tuntud kui kininaas II), mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks ja degradeerib bradükiniini. Kuna puudub toime angiotensiinkonverteasile ja bradükiniini või substants P toime tugevnemisele, ei ole tõenäoline, et angiotensiin II antagonistid põhjustaksid kõha. Kliinilistes uuringutes, kus valsartaani võrreldi AKE inhibiitoriga, oli valsartaani kasutamisel kuiva kõha esinemissagedus märkimisväärselt väiksem ($P < 0,05$) kui AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel (vastavalt 2,6% ja 7,9%). Kliinilises uuringus patsientidega, kellel AKE inhibiitoriga ravi ajal oli esinenud kuiv kõha, tekkis kõha 19,5% valsartaani saanud patsientidest ja 19% tiasiiddiureetikumi saanud patsientidest, võrreldes 68,5% AKE inhibiitorit saanud patsientidega ($P < 0,05$).

Valsartaani manustamise tulemusena hüpertensiooniga patsientidele langeb vererõhk, kuid pulsisagedus ei muutu. Enamikul patsientidel avaldub antihüpertensiivne toime 2 tunni jooksul pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist ning vererõhu maksimaalne langus saavutatakse 4...6 tunni jooksul. Antihüpertensiivne toime püsib rohkem kui 24 tunni jooksul pärast annust Korduval manustamisel saavutatakse maksimaalne vererõhu langus ükskõik millise annuse toimet üldjuhul 2...4 nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi käigus. Hüdroklorotiasiidiga kombineerimisel saavutati oluline täiendav vererõhu langus.

Valsartaani järsk katkestamine ei põhjusta tagasilöögina hüpertensiooni ega kõrvaltoimeid. II tüüpi diabeediga ja mikroalbuminuuriaga hüpertensiivsetel patsientidel vähendas valsartaan albumiini eritumist uriiniga. Uuringus MARVAL (mikroalbuminuuria vähendamine valsartaaniga) hinnati albumiini uriiniga eritumise vähenemist valsartaani kasutamisel (80...160 mg üks kord päevas), võrreldes amlodipiiniga (5...10 mg üks kord päevas) 332-l II tüüpi diabeediga patsiendil (keskmine vanus: 58 aastat; 265 meest), kellel oli mikroalbuminuuria (valsartaan: 58 mikrogrammi/min; amlodipiin: 55,4 µg/min), normaalne või kõrge vererõhk ning neerufunktsioon säilinud (vere kreatiniinitase < 120 mikromooli/l). Pärast 24-nädalast ravi oli albumiini uriiniga eritumine vähenenud valsartaani kasutamisel ($p < 0,001$) 42% võrra (-24,2 mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik: -40,4 kuni -19,1) võrra ja amlodipiini kasutamisel ligikaudu 3% (-1,7 mikrogrammi/min; 95% usaldusvahemik: -5,6 kuni 14,9) võrra, kuigi vererõhu langus oli mõlemas rühmas sarnane. Uuringus DROP (proteinuuria vähendamine Diovan'iga) uuriti täiendavalt valsartaani efektiivsust albumiini uriiniga eritumise vähendamisel 391 hüpertensiivsel patsiendil (vererõhk = 150/88 mm Hg), kellel oli II tüüpi diabeet ja albuminuuria (keskmiselt = 102 mikrogrammi/min; 20...700 mikrogrammi/min) ning neerufunktsioon säilinud (keskmine seerumi kreatiniinitase = 80 mikromooli/l). Patsiendid randomiseeriti valsartaani 3 annuse järgi (160, 320 või 640 mg üks kord päevas) rühmadesse ja said ravi 30 nädalat. Uuringu eesmärk oli määrata kindlaks valsartaani optimaalne annus albumiini uriiniga eritumise vähendamiseks hüpertensiivsetel patsientidel, kellel oli II tüüpi diabeet. 30 nädala möödumisel vähenes albumiini uriiniga eritumine protsentides oluliselt: valsartaan 160 mg kasutamisel 36%, võrreldes uuringu algusega (95% usaldusvahemik: 22...47%)

ja valsartaan 320 mg kasutamisel 44% võrra (95% usaldusvahemik: 31...54%). Järeldati, et 160-320 mg valsartaani vähendas II tüüpi diabeediga hüpertensiivsetel patsientidel albumiini eritumist uriiniga kliiniliselt olulisel määral.

Hüdroklorotiasiid

Tiasiiddiureetikumide põhiline toimekoht on distaalsed neerutorukesed. On tõestatud, et neerukoos on suure afiinsusega retseptor, mis on põhiline seondumiskoht tiasiiddiureetikumi toimeks ja NaCl transpordi inhibeerimiseks distaalses vääntorukeses. Tiasiidide toime avaldub läbi Na⁺Cl⁻ sümporteri inhibeerimise, konkureerides Cl⁻ saidi pärast ning mõjutades sel viisil elektrolüütide tagasiimendumise mehhanisme: suurendades otseselt naatriumi ja kloriidi eritumist ligikaudu võrdsel määral ning vähendades kaudselt diureetilise toime kaudu plasmamahtu, mille tagajärjel suureneb plasma reniini aktiivsus, aldosterooni sekretsioon ja kaaliumi kaotus uriiniga ning väheneb seerumi kaaliumisisaldus. Reniini-aldosterooni lüli vahendab angiotensiin II, seega on valsartaani samaaegsel manustamisel seerumi kaaliumisisalduse langus vähem väljendunud kui hüdroklorotiasiidi monoterapia puhul.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Valsartaan/hüdroklorotiasiid

Koos valsartaaniga manustamisel väheneb hüdroklorotiasiidi süsteemne saadavus ligikaudu 30%. Hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta märkimisväärselt valsartaani kineetikat. Täheldatud koostoimel ei ole mõju valsartaani ja hüdroklorotiasiidi kombineeritud kasutamisele, sest kontrollitud kliinilistes uuringutes on tõestust leidnud ilmne antihüpertensiivne toime, mis on suurem kui kummagi toimeaine eraldi kasutamisel või platseebo puhul.

Valsartaan

Imendumine

Maksimaalseid kontsentratsioone vereplasmas täheldati 2...4 tunni jooksul pärast valsartaani suukaudset manustamist ainsa ravimina. Keskmine absoluutne biosaadavus on 23%. Valsartaani manustamisel koos toiduga väheneb valsartaani kontsentratsioonikõvera alune piirkond (AUC) ligikaudu 40% ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas ligikaudu 50%, kuigi 8 tundi pärast manustamist ei erine valsartaani plasmakontsentratsioonid patsientide gruppides, kes võtsid ravimit toiduga või tühja kõhuga. See AUC vähenemine ei ole seotud toime kliiniliselt olulise vähenemisega, seetõttu võib valsartaani manustada kas toiduga või ilma.

Jaotumine

Intravenoosse manustamise järgselt on valsartaani püsiseisundi jaotusruumala ligikaudu 17 liitrit, mis näitab, et valsartaan ei jaotu ulatuslikult kudedesse. Valsartaan seondub ulatuslikult seerumi valkudega (94...97%), põhiliselt seerumi albumiiniga.

Biotransformatsioon

Valsartaan ei läbi olulist biotransformatsiooni, sest metaboliitidena väljub vaid ligikaudu 20% annusest. Plasmas on leitud väheses kontsentratsioonis hüdroksümetaboliiti (alla 10% valsartaani kõveraalusest pindalast). See metaboliit on farmakoloogiliselt inaktiivne.

Eritumine

Valsartaanil on multieksponentsiaalne lagunemiskineetika ($t_{1/2\alpha} < 1$ tund ja $t_{1/2\beta}$ ligikaudu 9 tundi). Valsartaan elimineerub eelkõige roojaga (ligikaudu 83% annusest) ja uriiniga (ligikaudu 13% annusest), põhiliselt muutumatul kujul. Pärast intravenooset manustamist on valsartaani plasmakliirens ligikaudu 2 l tunnis ja neerukliirens 0,62 l tunnis (ligikaudu 30% kogukliirensist). Valsartaani poolväärtusaeg on 6 tundi.

Hüdroklorotiasiid

Imendumine

Pärast suukaudse annuse manustamist imendub hüdroklorotiasiid kiiresti ($t_{\max}$ ligikaudu 2 tundi). Keskmise AUC tõus on lineaarne ja terapeutilises vahemikus annusega proportsionaalne. Toidu, võimalik, mõju hüdroklorotiasiidi imendumisele, on vähese kliinilise tähtsusega. Pärast suukaudset manustamist on hüdroklorotiasiidi absoluutne biosaadavus 70%.

Jaotumine

Jaotusruumala on 4...8 l/kg. Ringlev hüdroklorotiasiid on seondunud plasmavalkudega (40...70%), peamiselt albumiiniga. Hüdroklorotiasiid kuhjub ka erütrotsüütides, kus selles sisaldus on 1,8 korda suurem kui plasmas.

Eritumine

Hüdroklorotiasiid eritub põhiliselt muutumatul kujul. Hüdroklorotiasiid eritub plasmas poolväärtusajaga 6 kuni 15 tundi terminaaelses eliminatsiooni faasis. Korduval manustamisel ei ole hüdroklorotiasiidi farmakokineetikas muutusi ja üks kord päevas manustamisel on akumulatsioon minimaalne. Rohkem kui 95% hüdroklorotiasiidi imendunud annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens koosneb passiivsest filtratsioonist ja aktiivsest sekretsioonist neerutorukesse.

Patsientide erirühmad

Eakad

Mõnel eakal uuringus osalejatel täheldati valsartaani mõnevõrra suuremat süsteemset ekspositsiooni kui noortel uuringus osalejatel; see ei olnud siiski kliiniliselt oluline. Piiratud andmed näitavad, et hüdroklorotiasiidi süsteemne kliirens on vähenenud nii tervetel kui ka hüpertensiooniga eakatel isikutel noorte tervete vabatahtlikega võrreldes.

Neerukahjustus

Co-Diovan'i soovitatavat annust ei ole vaja muuta patsientidel glomerulaarse filtratsiooni kiirusega (*Glomerular Filtration Rate*, GFR) 30...70 ml/min.

Raske neerukahjustusega (GFR <30 ml/min) ja dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad andmed Co-Diovan'i kasutamise kohta. Valsartaan seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole dialüüsi teel eemaldatav, samal ajal kui hüdroklorotiasiid on dialüüsiv.

Neerukahjustuse puhul on hüdroklorotiasiidi keskmine maksimaalne tase ja AUC tõusnud ja eritumine uriiniga vähenenud. Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel on esinenud hüdroklorotiasiidi AUC kolmekordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on esinenud AUC 8-kordset tõusu. Raske neerukahjustusega patsientidel on hüdroklorotiasiid vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maksakahjustus

Farmakokineetika uuringus, kus osalesid kerge (n=6) kuni mõõduka (n=5) maksafunktsiooni häirega patsiendid, suurenes valsartaani ekspositsioon ligikaudu 2 korda tervete vabatahtlikega võrreldes (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Puuduvad andmed valsartaani kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega patsientidel (vt lõik 4.3). Maksahaigusel ei ole olulist mõju hüdroklorotiasiidi farmakokineetikale.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudselt manustatud valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni potentsiaalset toksilisust uuriti rottide ja küünisahvidega läbi viidud kuni kuus kuud kestnud uuringutes. Ei ilmnenud leide, mis välistaksid terapeutiliste annuste kasutamist inimestel.

Kombinatsiooni poolt korduvtoksilisuse uuringutes esile kutsutud muutused on suure tõenäosusega põhjustatud valsartaanist. Toksilisuse sihtorgan oli neer, reaktsioon oli enam väljendunud küünisahvil kui rottil. Kombinatsioon põhjustas neerukahjustust (nefroopaatia koos tubulaarse basofiiliaga, plasma urea- ja kreatiniini- ning seerumi kaaliumisisalduse suurenemine, uriinimahu suurenemine ja elektrolüütide sisalduse tõus uriinis 30 mg/kg/päevas valsartaani + 9 mg/kg/päevas hüdroklorotiasiidi manustamisel rottidele ja 10 + 3 mg/kg/päevas manustamisel küünisahvidele), arvatavasti neerude hemodünaamika muutmise teel. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,3 ja 1,2 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni suured annused põhjustasid punavere näitajate langust (erütrotsüütide arv, hemoglobiin, hematokrit alates annusest 100 + 31 mg/kg/päevas rottidel ja 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Rottidel kasutatud annused on vastavalt 3,0 ja 12 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Küünisahvidel täheldati maolimaskesta kahjustust (alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas). Kombinatsioon viis ka neerudes aferentsete arterioolide hüperplaasia tekkimiseni (annuses 600 + 188 mg/kg/päevas rottidel ja alates annusest 30 + 9 mg/kg/päevas küünisahvidel). Küünisahvidel kasutatud annused on vastavalt 0,9 ja 3,5 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. Rottidel kasutatud annused on vastavalt 18 ja 73 korda suuremad valsartaani ja hüdroklorotiasiidi maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 baasil. (Arvutused eeldavad valsartaani suukaudset annust 320 mg ööpäevas kombinatsioonis hüdroklorotiasiidi 25 mg ööpäevase annusega 60 kg kaaluval patsiendil.)

Ülalmainitud toimed tunduvad olevat tingitud valsartaani suurte annuste farmakoloogilisest toimest (angiotensiin II poolt indutseeritud reniini vabanemise inhibeerimise blokaad koos reniini produtseerivate rakkude stimulatsiooniga) ning neid esineb ka AKE inhibiitorite kasutamisel. Nendel leidudel ei tundu olevat tähtsust valsartaani terapeutiliste annuste kasutamisel inimestel.

Valsartaani-hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei ole uuritud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse suhtes, kuna puuduvad andmed koostoimete kohta kahe toimeaine vahel. Kuid nimetatud uuringud on läbi viidud valsartaani ja hüdroklorotiasiidiga eraldi ning ei ole täheldatud mutageensuse, kromosoomi aberratsioonide või kartsinogeensuse ilminguid.

Rottidel, kes said emasloomale toksilisi annuseid 600 mg/kg päevas gestatsiooni viimastel päevadel ja laktatsiooni ajal, ilmnes järglaste elulemuse vähenemine, kehakaalu suurenemise aeglustumine ja arengu hilinemine (kõrvalesta ja kõrvakanali avanemine) (vt lõik 4.6). Need rottide annused (600 mg/kg päevas) on ligikaudu 18 korda suuremad maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest mg/m^2 alusel (arvutustes eeldatakse, et suukaudne annus on 320 mg päevas ja patsiendi kehakaal 60 kg). Sarnaseid leide on täheldatud valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutamisel rottidel ja küülikutel. Embrüo/loote arengu (II

segmenti) uuringutes, kus valsartaani/hüdroklorotiasiidi kasutati rottidel ja küülikutel, ei täheldatud teratogeensuse ilminguid; siiski on täheldatud emaslooma mürgistusega seotud fetotoksilisust.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Krospovidoon
Magneesiumstearaat.

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 8000 (80 mg/12,5 mg ja 160 mg/12,5 mg)
Makrogool 4000 (160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg ja 320 mg/25 mg)
Talk
Punane raudoksiid (E172, ei sisaldu 320 mg/25 mg)
Kollane raudoksiid (E172, 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg ja 320 mg/25 mg)
Must raudoksiid (E172, 160 mg/25 mg ja 320 mg/12,5 mg)
Titaandioksiid (E171).

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC/Al või PVC/PVDC/Al blistrid.

7 (ainult Co-Diovan 320 mg/12,5 mg ja 320 mg/25 mg), 14, 28 (kalendreeritud pakend), 30 (ainult Co-Diovan 80 mg/12,5 mg), 56, 98 (kalendreeritud pakend) või 280 õhukese polümeerikattega tabletti.

PVC/PE/PVDC/Al või PVC/PVDC/Al üheannuselised perforeeritud blisterpakendid.

56 x 1, 98 x 1, 280 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Finland Oy
Metsänneidonkuja 10
FIN-02130 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Co-Diovan 80/12,5 tabletid: 246499
Co-Diovan 160/12,5 tabletid: 380602
Co-Diovan 160/25 tabletid: 380702
Co-Diovan 320/12,5 tabletid: 541107
Co-Diovan 320/25 tabletid: 541207

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Co-Diovan 80/12,5 tabletid: 26.02.1999/6.02.2004/20.04.2007/20.12.2010
Co-Diovan 160/12,5 tabletid: 01.04.2002/9.03.2007/20.12.2010
Co-Diovan 160/25 tabletid: 01.04.2002/9.03.2007/20.12.2010
Co-Diovan 320/12,5 tabletid: 9.03.2007/20.12.2010
Co-Diovan 320/25 tabletid: 9.03.2007/20.12.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2014