

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,  
חברת נוברטיס ישראל בע"מ מודיעה על העדכונים הבאים בעלון לצרכן ובעלון לרופא של התכשירים:

**CO-DIOVAN® 80 mg/12.5 mg film-coated tablets**  
**CO-DIOVAN® 160 mg/12.5 mg film-coated tablets**  
**CO-DIOVAN® 160 mg/25 mg film-coated tablets**

**התוויות כפי שמאושרות בתעודות הרישום:**

Co-Diovan® 80mg/12.5mg is indicated for the treatment of hypertension for patients in whom combination therapy is appropriate.

Co-Diovan 160mg/12.5mg, 160mg/25mg is indicated for the treatment of hypertension in patients whose blood pressure is not adequately controlled by monotherapy. These fixed dose combinations should be used as second-line therapy.

**העלונים הותאמו לעלונים של מדינות אירופה, לכן נוסף והשתנה מידע רב כולל החמרות.**

**במכתב זה מוצגים עידכונים ההחמרות בלבד שנצבעו בצהוב בעלונים.**

**מומלץ לעיין בכל תוכן העלונים שהשתנו והמצורפים למכתב זה.**

**לפניהם מובא רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לרופא:**

#### 4.3 Contraindications

- Second and third trimester of pregnancy (section 4.4 and 4.6).
- Refractory hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia, and symptomatic hyperuricaemia.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

##### Serum electrolyte changes

###### *Valsartan*

Concomitant use with potassium supplements, potassium-sparing diuretics, salt substitutes containing potassium, or other agents that may increase potassium levels (heparin, etc.) **is not recommended.**

**Monitoring of potassium should be undertaken as appropriate**

##### Sodium and/or volume-depleted patients

**Patients receiving thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, should be observed for clinical signs of fluid or electrolyte imbalance.**

##### Renal artery stenosis

**Co-Diovan should not be used to treat hypertension in patients with unilateral or bilateral renal artery stenosis or stenosis of the artery to a solitary kidney, since blood urea and serum creatinine may increase in such patients.**

##### Primary hyperaldosteronism

**Patients with primary hyperaldosteronism should not be treated with Co-Diovan.**

##### Aortic and mitral valve stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy

#### **Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

#### **נוברטיס ישראל בע"מ**

רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229331

As with all other vasodilators, special caution is indicated in patients suffering from aortic or mitral stenosis, or hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM).

#### Renal impairment

No dosage adjustment is required for patients with renal impairment with a creatinine clearance  $\geq 30$  ml/min (see section 4.2). Periodic monitoring of serum potassium, creatinine and uric acid levels is recommended when Co-Diovan is used in patients with renal impairment.

#### Hepatic impairment

In patients with mild to moderate hepatic impairment without cholestasis, Co-Diovan should be used with caution (see sections 4.2 and 5.2). Thiazides should be used with caution in patients with impaired hepatic function or progressive liver disease, since minor alterations of fluid and electrolyte balance may precipitate hepatic coma.

#### Other metabolic disturbances

Thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, may alter glucose tolerance and raise serum levels of cholesterol, triglycerides and uric acid. In diabetic patients dosage adjustments of insulin or oral hypoglycaemic agents may be required.

Thiazides may reduce urinary calcium excretion and cause an intermittent and slight elevation of serum calcium in the absence of known disorders of calcium metabolism. Marked hypercalcaemia may be evidence of underlying hyperparathyroidism. Thiazides should be discontinued before carrying out tests for parathyroid function.

#### Photosensitivity

Cases of photosensitivity reactions have been reported with thiazide diuretics (see section 4.8). If photosensitivity reaction occurs during treatment, it is recommended to stop the treatment. If a re-administration of the diuretic is deemed necessary, it is recommended to protect exposed areas to the sun or to artificial UVA.

#### Pregnancy

Angiotensin II Receptor Antagonists (AIIAs) should not be initiated during pregnancy. Unless continued AIIAs therapy is considered essential, patients planning pregnancy should be changed to alternative anti-hypertensive treatments which have an established safety profile for use in pregnancy. When pregnancy is diagnosed, treatment with AIIAs should be stopped immediately, and, if appropriate, alternative therapy should be started (see sections 4.3 and 4.6).

#### General

Caution should be exercised in patients who have shown prior hypersensitivity to other angiotensin II receptor antagonists. Hypersensitivity reactions to hydrochlorothiazide are more likely in patients with allergy and asthma.

#### Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS)

There is evidence that the concomitant use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren increases the risk of hypotension, hyperkalaemia, and decreased renal function (including acute renal failure). Dual blockade of the RAAS through the combined use of ACE inhibitors, angiotensin II receptor blockers or aliskiren is therefore not recommended (see sections 4.5 and 5.1). If dual blockade therapy is considered absolutely necessary, this should only occur under specialist supervision and subject to frequent close monitoring of renal function, electrolytes and blood pressure. ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers should not be used concomitantly in patients with diabetic nephropathy.

#### Non-melanoma skin cancer

An increased risk of non-melanoma skin cancer (NMSC) [basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC)] with increasing cumulative dose of hydrochlorothiazide exposure has been observed in two epidemiological studies based on the Danish National Cancer Registry. Photosensitising actions of hydrochlorothiazide could act as a possible mechanism for NMSC.

#### **Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ**  
רח'י שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון : 03-9201111 פקס : 03-9229331

Patients taking hydrochlorothiazide should be informed of the risk of NMSC and advised to regularly check their skin for any new lesions and promptly report any suspicious skin lesions. Possible preventive measures such as limited exposure to sunlight and UV rays and, in case of exposure, adequate protection should be advised to the patients in order to minimize the risk of skin cancer. Suspicious skin lesions should be promptly examined potentially including histological examinations of biopsies. The use of hydrochlorothiazide may also need to be reconsidered in patients who have experienced previous NMSC (see also section 4.8).

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions related to both valsartan and hydrochlorothiazide

##### Concomitant use not recommended

###### *Lithium*

Reversible increases in serum lithium concentrations and toxicity have been reported during concomitant administration of lithium with ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists or thiazides, including hydrochlorothiazide. Since renal clearance of lithium is reduced by thiazides, the risk of lithium toxicity may presumably be increased further with Co-Diovan. If the combination proves necessary, a careful monitoring of serum lithium levels is recommended.

###### *Pressor amines (e.g. noradrenaline, adrenaline)*

Possible decreased response to pressor amines. The clinical significance of this effect is uncertain and not sufficient to preclude their use.

Interactions related to valsartan

##### Concomitant use not recommended

###### *Potassium-sparing diuretics, potassium supplements, salt substitutes containing potassium and other substances that may increase potassium levels*

If a medicinal product that affects potassium levels is considered necessary in combination with valsartan, monitoring of potassium plasma levels is advised.

###### *Transporters*

In vitro data indicates that valsartan is a substrate of the hepatic uptake transporter OATP1B1/OATP1B3 and the hepatic efflux transporter MRP2. The clinical relevance of this finding is unknown. Co-administration of inhibitors of the uptake transporter (eg. rifampin, ciclosporin) or efflux transporter (eg. ritonavir) may increase the systemic exposure to valsartan. Exercise appropriate care when initiating or ending concomitant treatment with such drugs.

###### *No interaction*

In drug interaction studies with valsartan, no interactions of clinical significance have been found with valsartan or any of the following substances: cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide. Digoxin and indomethacin could interact with the hydrochlorothiazide component of Co-Diovan (see interactions related to hydrochlorothiazide).

Interactions related to hydrochlorothiazide

##### Concomitant use requiring caution

###### *Medicinal products affecting serum potassium level*

The hypokalaemic effect of hydrochlorothiazide may be increased by concomitant administration of kaliuretic diuretics, corticosteroids, laxatives, ACTH, amphotericin, carbenoxolone, penicillin G, salicylic acid and derivatives.

If these medicinal products are to be prescribed with the hydrochlorothiazide-valsartan combination, monitoring of potassium plasma levels is advised (see section 4.4).

###### *Medicinal products that could induce torsades de pointes*

Due to the risk of hypokalaemia, hydrochlorothiazide should be administered with caution when associated with medicinal products that could induce torsades de pointes, in particular Class Ia and Class III antiarrhythmics and some antipsychotics.

##### **Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ**  
רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון : 03-9201111 פקס : 03-9229331

#### *Calcium salts and vitamin D*

Administration of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, with vitamin D or with calcium salts may potentiate the rise in serum calcium. Concomitant use of thiazide type diuretics with calcium salts may cause hypercalcaemia in patients pre-disposed for hypercalcaemia (e.g. hyperparathyroidism, malignancy or vitamin-D-mediated conditions) by increasing tubular calcium reabsorption.

#### *Antidiabetic agents (oral agents and insulin)*

Thiazides may alter glucose tolerance. Dose adjustment of the antidiabetic medicinal product may be necessary. Metformin should be used with caution because of the risk of lactic acidosis induced by possible functional renal failure linked to hydrochlorothiazide.

#### *Beta blockers and diazoxide*

Concomitant use of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, with beta blockers may increase the risk of hyperglycaemia. Thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, may enhance the hyperglycaemic effect of diazoxide.

#### *Medicinal products used in the treatment of gout (probenecid, sulfinpyrazone and allopurinol)*

Dose adjustment of uricosuric medications may be necessary as hydrochlorothiazide may raise the level of serum uric acid. Increase of dosage of probenecid or sulfinpyrazone may be necessary. Co-administration of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, may increase the incidence of hypersensitivity reactions to allopurinol.

#### *Ion exchange resins*

Absorption of thiazide diuretics, including hydrochlorothiazide, is decreased by cholestyramine or colestipol. This could result in sub-therapeutic effects of thiazide diuretics. However, staggering the dosage of hydrochlorothiazide and resin such that hydrochlorothiazide is administered at least 4 h before or 4-6 h after the administration of resins would potentially minimise the interaction.

#### *Non-depolarising skeletal muscle relaxants (e.g. tubocurarine)*

Thiazides, including hydrochlorothiazide, potentiate the action of skeletal muscle relaxants such as curare derivatives.

#### *Alcohol, barbiturates or narcotics*

Concomitant administration of thiazide diuretics with substances that also have a blood pressure lowering effect (e.g. by reducing sympathetic central nervous system activity or direct vasodilatation activity) may potentiate orthostatic hypotension.

#### *Iodine contrast media*

In case of diuretic-induced dehydration, there is an increased risk of acute renal failure, especially with high doses of the iodine product. Patients should be rehydrated before the administration.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

#### Valsartan

AllIRAs therapy exposure during the second and third trimesters is known to induce human fetotoxicity (decreased renal function, oligohydramnios, skull ossification retardation) and neonatal toxicity (renal failure, hypotension, hyperkalaemia) (see also section 5.3).

Should exposure to AllIRAs have occurred from the second trimester of pregnancy, ultrasound check of renal function and skull is recommended.

Infants whose mothers have taken AllIRAs should be closely observed for hypotension (see also section 4.3 and 4.4).

#### **Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ  
רח'י שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון : 03-9201111 פקס : 03-9229331

### Hydrochlorothiazide

There is limited experience with hydrochlorothiazide during pregnancy, especially during the first trimester. Animal studies are insufficient. Hydrochlorothiazide crosses the placenta. Based on the pharmacological mechanism of action of hydrochlorothiazide its use during the second and third trimester may compromise foeto-placental perfusion and may cause foetal and neonatal effects like icterus, disturbance of electrolyte balance and thrombocytopenia.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effect of Co-Diovan on the ability to drive and use machines have been performed. When driving vehicles or operating machines it should be taken into account that occasionally dizziness or weariness may occur.

#### 4.8 Undesirable effects

Table 2. Frequency of adverse reactions with valsartan

##### Metabolism and nutrition disorders

Not known Increase of serum potassium, hyponatraemia

Table 3: Frequency of adverse reactions with hydrochlorothiazide

##### Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)

Not known Non-melanoma skin cancer (Basal cell carcinoma and Squamous cell carcinoma)

##### Metabolism and nutrition disorders

Very common Hypokalaemia, blood lipids increased (mainly at higher doses)  
Common Hyponatraemia, hypomagnesaemia, hyperuricaemia

##### Gastrointestinal disorders

Common Loss of appetite, mild nausea and vomiting  
Rare Constipation, gastrointestinal discomfort, diarrhoea  
Very rare Pancreatitis

##### Hepatobiliary disorders

Rare Intrahepatic cholestasis or jaundice

#### 4.9 Overdose

If hypotension occurs, the patient should be placed in the supine position and salt and volume supplementation should be given rapidly.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

#### Hydrochlorothiazide

##### Non-melanoma skin cancer:

Based on available data from epidemiological studies, cumulative dose-dependent association between hydrochlorothiazide and NMSC has been observed. One study included a population comprised of 71,533 cases of BCC and of 8,629 cases of SCC matched to 1,430,833 and 172,462 population controls, respectively. High hydrochlorothiazide use ( $\geq 50,000$  mg cumulative) was associated with an adjusted Odds Ratio (OR) of 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) for BCC and 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) for SCC. A clear cumulative dose response relationship was observed for both BCC and SCC. Another study showed a possible association between lip cancer (SCC) and exposure to hydrochlorothiazide: 633 cases of lip-cancer were

##### Novartis Israel Ltd.

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

##### נוברטיס ישראל בע"מ

רח'י שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229331

matched with 63,067 population controls, using a risk-set sampling strategy. A cumulative dose- response relationship was demonstrated with an adjusted OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) increasing to OR 3.9 (3.0-4.9) for high use (~25,000 mg) and OR 7.7 (5.7-10.5) for the highest cumulative dose (~100,000 mg) (see also section 4.4).

**לפניכם רק המידע בסעיפים בהם נוספו עידכונים החמרה בעלון לצרכן:**

**2. לפני שימוש בתרופה**

**אין להשתמש בתכשיר אם:**

- רמות האשלגן או הנתרן בדמך נמוכות מהרמות התקינות, או אם רמת הסידן בדמך גבוהה מהרמה התקינה למרות טיפול
- יש לך שגדון (גאוט)

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:  
לפני הטיפול בקו-דיובאן, ספר לרופא אם:**

- הינך סובל ממחלת לב חמורה.
- הינך סובל מהיצרות של עורק הכליה.
- עברת השתלת כליה לאחרונה.
- הינך סובל ממחלה הקרויה היפראלדוסטרוניזם (hyperaldosteronism). מחלה בה בלוטות יותרת הכליה (אדרנל) שלך מייצרות עודף של הורמון אלדוסטרון. אם זה נכון לגביך, השימוש בקו-דיובאן אינו מומלץ.
- הינך סובל ממחלה בכבד או בכליות.
- אתה חש בירידה בראייה או בכאב בעין. אלו יכולים להיות תסמינים של עליה בלחץ התוך-עיני, שיכולים לקרות תוך שעות עד שבוע מנטילת קו-דיובאן. מצב זה עלול להוביל לאיבוד ראייה קבוע, אם לא יטופל. אם חווית בעבר אלרגיה לפניצילין או לסולפונאמיד, אתה בסיכון גבוה לפתח תופעה זו.

**הינך נוטל את אחת מהתרופות לטיפול בלחץ דם גבוה:**

- חלית בעבר בסרטן העור, או אם הינך מפתח נגע בלתי צפוי בעור במהלך השימוש בתרופה. שימוש בהידרוכלורתיאזיד עלול להעלות את הסיכון לפתח סרטן בעור ובשפתיים (סרטן עור מסוג שאינו מלאנומה), בפרט בשימוש ארוך טווח במינונים גבוהים.
- יש להגן על העור מחשיפה לשמש ולקרינה אולטרה סגולה (UV) במהלך השימוש בקו-דיובאן

**ילדים ומתבגרים:**

השימוש בקו-דיובאן בילדים ומתבגרים (מתחת לגיל 18) אינו מומלץ.

**תגובות בין תרופתיות**

**אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.**

- תרופות העלולות להפחית את רמות האשלגן בדם, כגון **משתנים**, קורטיקוסטרואידים, **חומרים משללים**, קרבונקסולון, אמפותריצין או פניצילין G
- תרופות לטיפול בשגדון (גאוט) כגון אלפורינול, **פרובנציד**, **סולפינפירזון**
- תרופות שמעלות את לחץ הדם, כגון נוראדרנלין או **אדרנלין**
- תרופות שעלולות להעלות את רמות הסוכר בדם כגון דיאזוקסיד או **חוסמי-בטא**
- תרופות ציטוטוקסיות (משמשות לטיפול בסרטן), כגון מטוטראקסט או **ציקלופוספאמיד**
- תרופות להרפיית שרירים כגון **טובוקורארין**
- **חומר ניגוד המכיל יוד (חומרים המשמשים בבדיקות הדמיה)**

**4. תופעות לוואי**

**חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות, ודורשות תשומת לב רפואית מיידית:  
יש לפנות לרופא מייד אם:**

- הינך סובל מאחד או יותר מהתסמינים של אנגיודמה כגון:
  - נפיחות בפנים, בלשון או בגרון
  - קושי בבליעה
  - סרפדת וקשיי נשימה
- מחלת עור חמורה הגורמת לפריחה, אדמומיות בעור, שלפוחיות בשפתיים, בעיניים או בפה, קילופים בעור, חום (toxic epidermal necrolysis)

**Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ**

רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229331

- ירידה בראייה או כאבים בעיניים עקב לחץ דם גבוה (תסמינים אפשריים של גלאוקומה סגורת זווית חריפה)
- חום, כאב גרון, זיהומים תכופים יותר (אגרנולוציטוזיס)

#### **תופעות לוואי נוספות:**

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את שכיחותן מהנתונים הקיימים):

- קשיי נשימה
- תפוקת שתן נמוכה מאוד
- רמות נמוכות של נתרן בדם (עלולות לעורר עייפות, בלבול, עוויתות בשרירים ו/או פרכוסים במקרים חריפים)
- רמות נמוכות של אשלגן בדם (לעיתים מלוות בחולשת שרירים, התכווצויות שרירים, קצב לב לא תקין)
- רמות נמוכות של כדוריות דם לבנות (עם תסמינים כגון חום, זיהומים בעור, כאב גרון, כיבים בפה בשל זיהומים, חולשה)
- עלייה ברמות בילירובין בדם (עלולה במקרים חמורים לגרום להצהבה בעור ובעיניים)
- התעלפות

#### **ולרטן:**

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את שכיחותן מהנתונים הקיימים):

- רמות נמוכות של נתרן בדם (שעלולות לעורר עייפות, בלבול, עוויתות בשרירים ו/או פרכוסים במקרים חמורים)

#### **הידרוכלורתיאזיד:**

תופעות לוואי מאוד שכיחות (תופעות שמופיעות ביותר ממשמש 1 מתוך 10 משתמשים):

- רמות נמוכות של אשלגן בדם

תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות עד משמש 1 מתוך 10 משתמשים):

- רמות נמוכות של נתרן בדם
- סחרחורת, עילפון במעבר למצב עמידה

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות עד משמש 1 מתוך 1,000 משתמשים):

- החמרה במצב הסוכרת המטבולית

תופעות לוואי מאוד נדירות (תופעות שמופיעות עד משמש 1 מתוך 10,000 משתמשים):

- קשיי נשימה עם חום, שיעול, צפצופים, קוצר נשימה (מצוקה נשימתית כולל דלקת ריאות, ובצקת ריאתית)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את שכיחותן מהנתונים הקיימים):

- סרטן העור והשפתיים (סרטן עור מסוג שאינו מלאנומה)

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

ישראל בע"מ רחוב השחם 36 פתח-תקווה 03-9201100 <https://data.health.gov.il/drugs/index.html#/byDrug> וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לחברת נוברטיס

**רופא/ה נכבד/ה נא עדכן את המטופל במידע החדש המופיע בעלון.**

בברכה,



מגר' אנה ליטן

רוקחת ממונה

#### **Novartis Israel Ltd.**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229331

**נוברטיס ישראל בע"מ**  
רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקווה  
ת.ד. 7759 פתח-תקווה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229331