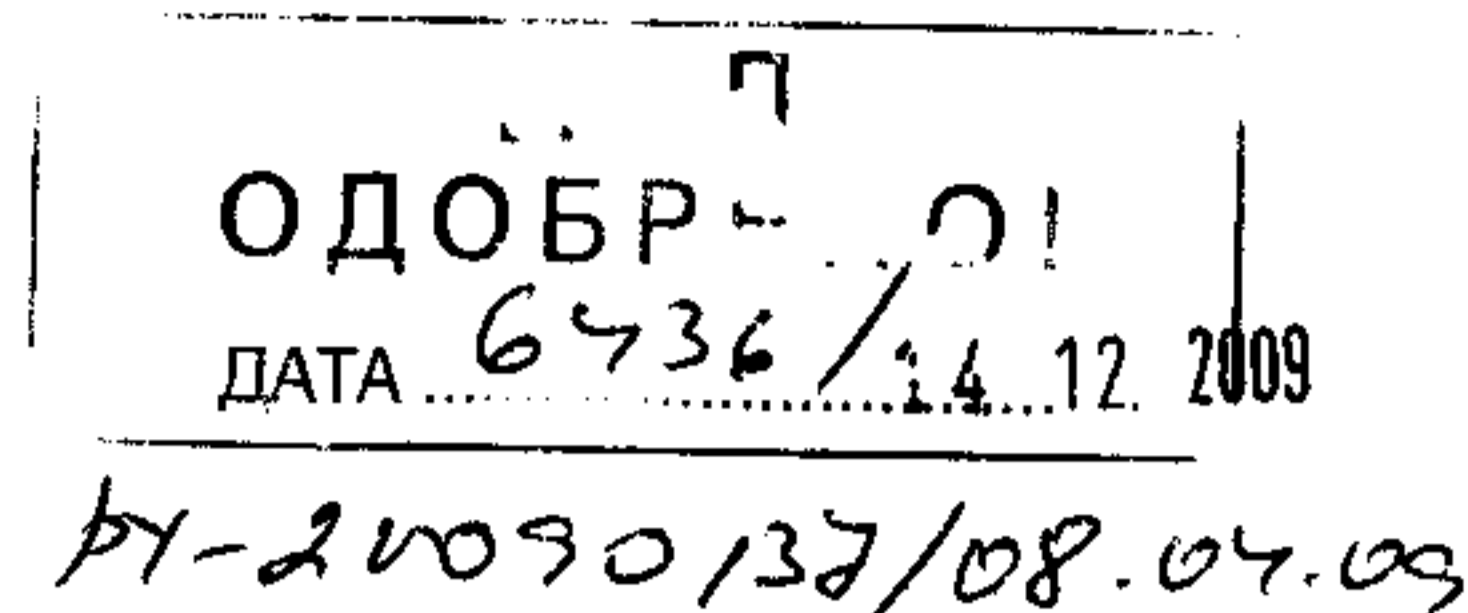


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Co-Valsar 80 mg/12,5 mg film-coated tablets

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Co-Valsar 160 mg/25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Всяка таблетка съдържа 80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Една таблетка съдържа 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Помощни вещества:

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Съдържа 0,029 mg сънсет жълто FCF (E110).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Ко-Валсар 80 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Розова филмирана таблетка, гравирана с "93" от едната страна и "7428" от другата страна на таблетката.

Ко-Валсар 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Кафява филмирана таблетка, гравирана с "93" от едната страна и "7430" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Ко-Валсар фиксираната дозова комбинация е показана за пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза на Ко-Валсар е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се титриране на дозата на отделните компоненти на лекарството. Във всеки отделен случай за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции, трябва да се следва дозата на отделните компоненти до следващата доза.



Когато е уместно от клинична гледна точка, би могло да се обсъди директно преминаване от монотерапия към лечение с комбинация от фиксирани дози при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, при условие, че се следва препоръчаното титриране на дозите на отделните компоненти.

След започване на терапията, трябва да се направи оценка на клиничния отговор спрямо Ко-Валсар и ако не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максимална доза на Ко-Валсар 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект е подчертано наличен след 2 седмици.

При повечето пациенти, максимален ефект се наблюдава в рамките на 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение 4-8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Ако след 8 седмици не се наблюдава съответен допълнителен антихипертензивен ефект на Ко-Валсар 320 mg/25 mg, трябва да се обсъди лечение с допълнителен или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ко-Валсар може да се приема с или без храна и трябва да се приема с вода.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min) не се налага адаптиране на дозата. Поради хидрохлоротиазидната компонента, валсартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане. (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, дозата на валсартан не трябва да превишава 80 mg (вж. точка 4.4). Валсартан/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата.

Педиатрични пациенти

Валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други сулфонамидни производни или някое от помощните вещества
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Тежко чернодробно увреждане, билиарна цироза и холестаза
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия
- Рефрактерна на лечение хиперкалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в серумните електролити

Валсартан



Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий (хепарин и т.н.), не се препоръчва. Стойностите на калия трябва да се мониторират съответно.

Хидрохлоротиазид

При лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за случаи на хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на нивата на серумния калий.

Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екскрецията на магнезий в урината, което може да доведе до хипомагнезиемия. Екскрецията на калций намалява под влиянието на тиазидните диуретици. Това може да доведе до хиперкалциемия.

Както при всички пациенти, получаващи диуретична терапия, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с хипонатриемия и/или хиповолемия

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за клинични прояви на водно-електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежка хиповолемия или хипонатриемия, като такива, получаващи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид може да се появи симптоматична хипотония. Преди началото на терапия с валсартан/хидрохлоротиазид, трябва да се коригират натриевия и обемния дефицит.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, протичащи със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка конгестивна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) е било свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност. Безопасната употреба на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е установена.

Поради това не може да се изключи, че поради инхибиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, прилагането на валсартан/хидрохлоротиазид може да бъде свързано с нарушена бъбречна функция. Валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при тези пациенти.

Стеноза на бъбречната артерия

Валсартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или артерията на единствен бъбрек, тъй като може да повиши уреята и серумния креатинин. .

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да бъдат лекувани с валсартан/хидрохлоротиазид, тъй като тяхната ренин-ангиотензинова система не е активирана.

Стеноза на аортна и митрална клапа, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, при пациенти страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия (ХОКМ), е необходимо повишено внимание.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане и креатининов клирънс ≥ 30 ml/min, трябва да се адаптиране на дозата (вж. точка 4.2). Когато валсартан/хидрохлоротиазид



пациенти с бъбречно увреждане, се препоръчва периодично контролиране на нивата на серумния калий, креатинин и пикочна киселина.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Ко-Валсар при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Увредена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване без холестаза, Ко-Валсар трябва да се използва предпазливо. (вж. точки 4.2 и 5.2).

Системен лупус еритематодес

Установено е, че тиазидните диуретици влошават или активират системния лупус еритематодес.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повлияят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на пероралното хипогликемично средство.

Тиазидните диуретици могат да понижат екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций, при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания на паратиреоидните функции.

Фоточувствителност

При употребата на тиазидни диуретици, има съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако реакцията на фоточувствителност се появи по време на лечението, се препоръчва спиране на терапията. Ако повторното приложение на диуретик се счита за изключително необходимо, препоръчва се предпазване на откритите области на тялото от слънчеви или изкуствени UVA лъчи.

Бременност

Лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) не трябва да се започва по време на бременност. Освен, ако продължаването на терапията с АПРА не е категорично необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се потвърди наличието на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи

При пациенти, които са показали предшестваща свръхчувствителност към други блокиращи рецепторите на ангиотензин II продукти е необходима предпазливост.

Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациентите с анамнеза за алергия или астма.

80 mg/12,5 mg: Този лекарствен продукт съдържа сънсет жълто FCF (E110): той може да предизвика алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременната употреба:



Литий

При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) и тиазиди, включително хидрохлоротиазид, е било докладвано за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност. Поради липсата на опит от едновременна употреба на валсартан и литий, тази комбинация не се препоръчва. Препоръчва се внимателно следене на серумните нива на литий, ако се прецени, че комбинацията е необходима.

Комбинации, които изискват внимание:

Други антихипертензивни агенти

Валсартан/хидрохлоротиазид може да усилва ефектите на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства (напр. АСЕ-инхибитори, бета-блокери, блокери на калциевите канали).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не до такава степен, че да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС), включително селективни COX2-инхибитори, ацетилсалицилова киселина >3g/дневно и неселективни НСПВС НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II рецепторните антагонисти, така и на хидрохлоротиазида при едновременно приложение. Освен това, едновременното прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция, повишаване нивата на серумния калий. Поради това се препоръчва проследяване на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременната употреба:

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта и други вещества, които могат да повишат нивото на калия

Ако се прецени, че е необходим лекарствен продукт, който засяга калиевите нива в комбинация с валсартан, препоръчва се следене на плазмените нива на калий.

Липса на взаимодействия

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан, не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Ко-Валсар (вж. "Взаимодействия, свързани с хидрохлоротиазид").

Взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

Едновременната употреба изисква предпазливост:

Лекарствени продукти водещи до загуба на калий и хипокалиемия (напр. калийуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативни продукти, АКТХ, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и нейни производни)

Ако тези лекарствени продукти са предписани заедно с комбинацията хидрохлоротиазид/валсартан, е необходимо мониториране на плазмените нива на калий. Тези лекарствени продукти могат да потенцират хипокалиемичния ефект на хидрохлоротиазид по отношение на серумния калий (вж. точка 4.4).

Колестирамин и колестиполови смоли



В присъствието на анион обменни смоли се нарушава абсорбцията на тиазидни диуретици. Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат поне един час преди или четири до шест часа след такива смоли.

Лекарствени продукти, индуциращи появата на torsades de pointes

- Клас I антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулпирид, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- Други: (напр. берлиприл, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, кетансерин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, интравенозен винкамин).

Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага предпазливо, когато е свързан с лекарствени продукти, които биха могли да провокират *torsades de pointes*.

Дигиталисови гликозиди

Възможно е като нежелани реакции да се появят провокирана от тиазидите хипокалиемия или хипомагниемия, които благоприятстват развитието на индуцирани от дигиталис сърдечни аритмии.

Калциеви соли и витамин D

Приложението на тиазидни диуретици заедно с витамин D или калциеви соли, може да потенцира повишаването на серумния калций.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Лечението с тиазидни диуретици може да окаже влияние върху глюкозния толеранс. Може да е необходимо коригиране на дозите.

Метформин трябва да се приема с повишено внимание, поради риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Бета-блокери и диазоксид

Едновременната употреба на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид с бета-блокери, може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да усилят хипергликемизиращия ефект на диазоксид.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина, е възможно да се наложи адаптиране на дозите на урикозуричните лекарства. Може да е необходимо повишаване на дозите на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден)

Антихолинергичните лекарства могат да повишат бионаличността на диуретиците от тиазиден тип, вероятно вследствие повишаване на стомашно-чревната перисталтика и скоростта на изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидите включително хидрохлоротиазид, повишават риска от нежелани реакции предизвикани от амантадин.

Холестирамин и холестиполови смоли



Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се нарушава в присъствието на анионообменни смоли.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитостатиците и да усилят техните миелосупресивни свойства.

Недеполяризиращи релаксанти на скелетната мускулатура (напр. тубокурарин)

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действията на производните на курарето.

Циклоспорин

Едновременното приложение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и появата на усложнения от типа на подаграта.

Алкохол, анестетици и седативи

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Метилдопа

Налични са изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при пациенти, получаващи едновременно хидрохлоротиазид и метилдопа.

Карбамазепин

Пациентите, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин, могат да развият хипонатриемия. Поради тази причина, такива пациенти трябва да бъдат предупредени за възможността от хипонатриемични реакции и да бъдат внимателно проследявани.

Йодни контрастни средства

В случай на диуретик-индуцирана дехидратация е налице повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при високи дози на йодния продукт. Пациентите трябва да се рехидратират преди прилагането на йодни контрастни вещества

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

Употребата на Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана през втория и третия триместър от бременността (вж. точки 4.3 и 4.4)

Епидемиологичните проучвания по отношение тератогенния риск след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са показателни, все пак не може да бъде изключено леко повишение на риска. Тъй като все още няма събрани контролирани епидемиологични данни за риска с Ангиотензин II Рецепторни Антагонисти (АПРА), възможно е подобен риск да съществува и за тази група лекарствени продукти. Освен, ако продължаващото лечение с АПРА не се счита за изключително необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АПРА трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо да се премине на алтернативна терапия.

Известно е, че терапията с АПРА през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на костеофицикация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).



При контакт с АПРА по време на втория и третия триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости.

Новородените, чиито майки са приемали АПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Няма достатъчно данни за употребата на хидрохлоротиазид при бременни жени, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър на бременността може да компрометира фето-плацентарното кръвообръщение и да доведе до ефекти при фетуса и новороденото като иктер, нарушения на електролитния баланс и тромбозитопения.

Кърмене

Липсва информация за употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. По тази причина употребата на валсартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на кърмене. За предпочитане е използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени деца.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на валсартан/хидрохлоротиазид върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране на МПС или управление на машини, трябва да се има предвид, че понякога могат да настъпят световъртеж или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции докладвани по време на клинични изпитвания и лабораторните резултати наблюдавани по-често при валсартан в комбинация с хидрохлоротиазид, спрямо плацебо и получени от индивидуални постмаркетингови съобщения са представени по-долу съобразно системо-органични класове. Нежелани реакции, за които е известно, че са характерни за всеки един от компонентите дадени самостоятелно, но, които не са били наблюдавани по време на клинични изпитвания, могат да се появят по време на лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите лекарствени реакции са групирани по честота, първо най-често наблюдаваните, като се използва следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), Много редки ($< 1/10,000$), неизвестни (от наличните данни не може да бъде определена). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести Дехидратация

Нарушения на нервната система

Много редки Замайване

Нечести Парестезия

Неизвестни Синкоп

Нарушения на окото

Нечести Замъглено зрение



Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести	Тинитус
---------	---------

Съдови нарушения

Нечести	Хипотония
---------	-----------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести	Кашлица
---------	---------

Неизвестни	Некардиогенен белодробен оток
------------	-------------------------------

Стомашно-чревни нарушения

Много редки	Диария
-------------	--------

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести	Миалгия
---------	---------

Много редки	Артралгия
-------------	-----------

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Неизвестни	Нарушена бъбречна функция
------------	---------------------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести	Отпадналост
---------	-------------

Изследвания

Неизвестни	Повишение на серумната пикочна киселина, серумния билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишение на уреята, неутропения
------------	--

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Ко-Валсар, дори да не са наблюдавани в хода на клиничните проучвания или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите лекарствени реакции при валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система

Неизвестни	Понижение на хемоглобина, хематокрита, тромбоцитопения
------------	--

Нарушения на имунната система

Неизвестни	Други реакции на свръхчувствителност/алергични реакции, включително серумна болест
------------	--

Нарушения на метаболизма и храненето

Неизвестни	Повишение на серумния калий
------------	-----------------------------

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести	Вертиго
---------	---------

Съдови нарушения

Неизвестни	Васкулит
------------	----------

Стомашно-чревни нарушения

Нечести	Коремна болка
---------	---------------

Хипатобилиарни нарушения

Неизвестни	Повишение на чернодробните показатели
------------	---------------------------------------

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Неизвестни	Ангиедем, обрив, пруритус
------------	---------------------------

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Неизвестни	Бъбречна недостатъчност
------------	-------------------------

Таблица 3. Честота на нежеланите лекарствени реакции при хидрохлоротиазид



Хидрохлоротиазид се предписва широко от много години, често в дози, по-високи от дозата, прилагана при Ко-Валсар. Следните нежелани реакции са били съобщени при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, като монотерапия:

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки	Тромбоцитопения, понякога с пурпура
Много редки	Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, потискане на костния мозък

Нарушения на имунната система

Много редки	Реакции на свръхчувствителност
-------------	--------------------------------

Психиатрични нарушения

Редки	Депресия, нарушения на съня
-------	-----------------------------

Нарушения на нервната система

Редки	Главоболие
-------	------------

Сърдечни нарушения

Редки	Аритмии
-------	---------

Съдови нарушения

Чести	Ортостатична хипотония
-------	------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки	Респираторен дистрес синдром, включително пневмонит и белодробен оток
-------------	---

Стомашно-чревни нарушения

Чести	Загуба на апетит, леко гадене и повръщане
-------	---

Редки	Запек, стомашно-чревен дискомфорт
-------	-----------------------------------

Много редки	Панкреатит
-------------	------------

Хепатобилиарни нарушения

Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
-------	--

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести	Уртикария и други форми на обрив
-------	----------------------------------

Редки	Фоточувствителност
-------	--------------------

Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус еритематодес подобни реакции, реактивация на кожен лупус
-------------	--

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести	Импотентност
-------	--------------

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да причини изразена хипотония, която може да доведе до понижаване на яснотата на съзнанието, циркулаторен колапс и/или шок. В допълнение, при предозиране с хидрохлоротиазидната съставка, могат да възникнат следните признаци и симптоми: гадене, сънливост, хиповолемия и електролитен дисбаланс свързан със сърдечни аритмии и мускулни спазми.

Лечение

Терапевтичните мерки зависят от времето на поглъщане и типа и тежестта на симптомите, като стабилизация на циркулацията е от основно значение.

При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение на гръб и спешно да се приложат водни и солеви добавки.



Валсартан не може да се елиминира посредством хемодиализа, тъй като в голяма степен се свързва с плазмените протеини, но клирънс на хидрохлоротиазид може да се постигне посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II и валсартан и диуретици; АТС код: C09D A03

Валсартан/хидрохлоротиазид

[80mg/12,5mg]

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg), в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид 25 mg (6,8/5,7 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (60 %), в сравнение с хидрохлоротиазид 12,5 mg (25 %) и хидрохлоротиазид 25 mg (27 %).

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), в сравнение с валсартан 80 mg (3,9/5,1 mmHg) и валсартан 160 mg (6,5/6,2 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg, е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (51%), в сравнение с валсартан 80 mg (36 %) и валсартан 160 mg (37 %).

В двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и отделните съставки хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан 80 mg (8,8/8,6 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН ВР < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 80/12,5 mg (64 %), в сравнение с плацебо (29 %) и хидрохлоротиазид (41 %).

[160mg/25mg]

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (5,6/2,1 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (АН < 140/90 mmHg или понижение на САА ≥ 20 mmHg или понижение на ДАН ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (50 %), в сравнение с хидрохлоротиазид 25 mg (25 %).

В двойно сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали контрол на артериалното налягане с валсартан 160 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редуция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) в сравнение с валсартан 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата в понижението на АН между комбинацията 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на



пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68 %) и 160/12,5 mg (62 %), в сравнение с валсартан 160 mg (49 %).

В двойно сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано изпитване, сравняващо различните дозови комбинации на валсартан/хидрохлоротиазид с техните съответни съставки, се наблюдава значимо по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН с комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg), в сравнение с плацебо (1,9/4,1 mmHg) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан 160 mg (12,1/9,4 mmHg). В допълнение, процентът на пациентите повлияли се от лечението (диастолно АН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg) е значимо по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (81 %) и валсартан/хидрохлоротиазид 160/12,5 mg (76 %), в сравнение с плацебо (29 %) и съответните монотерапии, т.е. хидрохлоротиазид 12,5 mg (41 %), хидрохлоротиазид 25 mg (54 %), и валсартан 160 mg (59 %).

В контролирани клинични изпитвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижение на нивата на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий е по-често при пациентите, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид, отколкото при тези, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/хидрохлоротиазид, калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазид се отслабва от калий-съхраняващият ефект на валсартан.

На този етап не са известни ползите от комбинацията на валсартан с хидрохлоротиазид по отношение на сърдечно-съдовата смъртност и болестност.

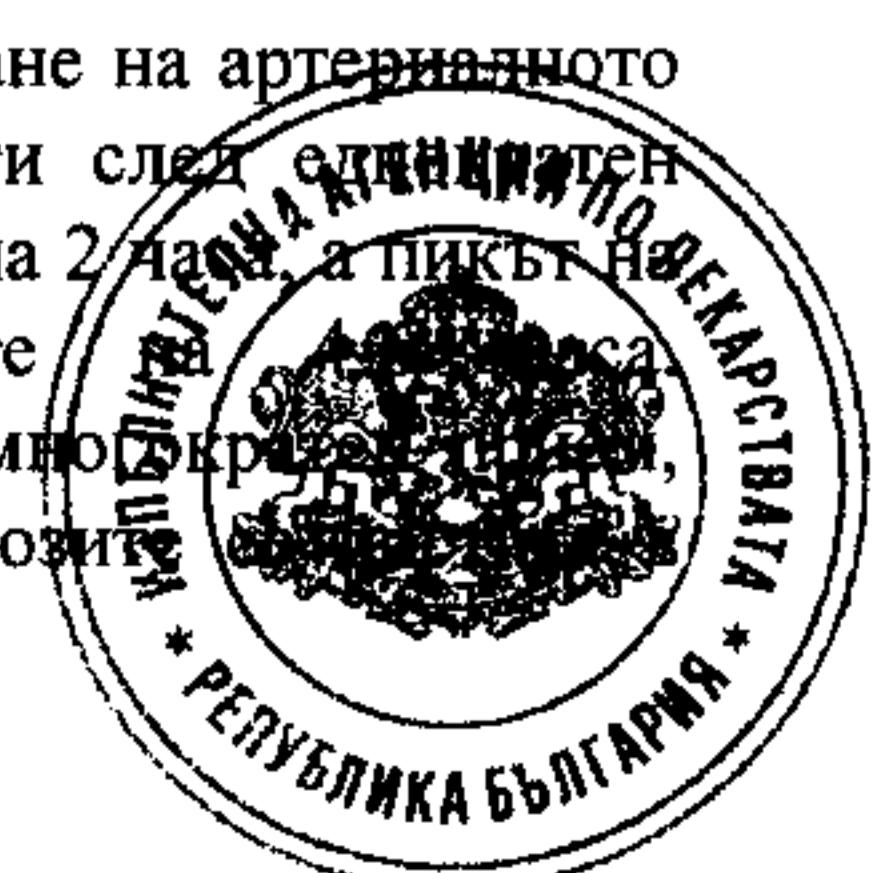
Епидемиологични проучвания са показали, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан

Валсартан е перорално активен, мощен и специфичен ангиотензин II (АТ II) антагонист. Той действа селективно върху АТ1 рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на ангиотензин II в резултат на АТ1 рецепторната блокада с валсартан, могат да стимулират неблокираните АТ2 рецептори, което изглежда противодейства на ефекта на АТ1 рецептора. Валсартан не проявява никаква частична агонистична активност към АТ1 рецептора и има значително (около 20 000 пъти) по-голям афинитет към АТ1 рецептора, отколкото към АТ2 рецептора. Валсартан не се свързва и не блокира рецептори на други хормони или йонни канали, за които е известно, че са важни в сърдечно-съдовата регулация.

Валсартан не инхибира АСЕ (известен и като кининаза II), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II и разгражда брадикинина. Тъй като нямат ефект върху АСЕ и не засилват действието на брадикинин или субстанция Р, малко вероятно е антагонистите на ангиотензин II да са свързани с кашляне. В клинични проучвания където валсартан е сравнен с АСЕ инхибитор, честотата на суха кашлица е значително ($P < 0,05$) по-малка при пациенти лекувани с валсартан, отколкото при лекуваните с АСЕ инхибитор (2,6 % срещу 7,9 % респективно). В клинични проучвания при пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на лечение с АСЕ инхибитор, 19,5 % от проучваните лица, получаващи валсартан и 19,0 % от получаващите тиазиден диуретик имат кашлица, в сравнение с 68,5 % от лицата лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Приложението на валсартан при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане, без повлияване на пулсовата честота. При повечето пациенти след перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4 часа. Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократно приемане максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите.



рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочна терапия. Значимо допълнително понижение на артериалното налягане се постига при комбинация с хидрохлоротиазид.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с rebound-хипертония или с други нежелани клинични събития.

При пациенти с хипертония и диабет тип 2 с микроалбуминурия е отчетено, че валсартан намалява отделянето на албумин в урината. Проучването MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) оценява намаляването на отделянето на албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден), в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден) при 332 пациенти с диабет тип 2 (средна възраст: 58 години; 265 мъже), с микроалбуминурия (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), с нормално или високо артериално налягане и със запазена бъбречна функция (серумен креатинин < 120 µmol/l). След 24 седмици UAE е намалена (p < 0,001) с 42 % (-24,2 µg/min; 95 % CI: -40,4 до -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 µg/min; 95 % CI: - 5,6 до 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение в двете групи. Проучването DROP изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (АН=150/88 mmHg) с диабет тип 2, албуминурия (средна стойност=102 µg/min; 20-700 µg/min) и запазена бъбречна функция (среден серумен креатинин=80 µmol/l). Пациентите са рандомизирани с една от 3-те дози валсартан (160, 320 и 640 mg/ден) и лекувани в продължение на 30 седмици. Целта на изпитването е да установи оптималната доза валсартан за редуциране на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. След 30 седмици, процентната промяна в UAE е значително намалена с 36 % от изходната стойност с валсартан 160 mg (95 % CI: 22 до 47%) и с 44 % с валсартан 320 mg (95 % CI: 31 до 54 %). Направено е заключение, че 160-320 mg валсартан води до клинично значими редукции на UAE при пациенти с хипертония и диабет тип 2. __

Хидрохлоротиазид

Мястото на действие на тиазидните диуретици са предимно дисталните извити бъбречни тубули. Установено е, че в бъбречната кора са разположени рецептори с висок афинитет, които са основно място за свързване за тиазидните диуретици и инхибират транспорта на натриев хлорид в дисталните извити тубули. Механизмът на действие на тиазидните диуретици се осъществява посредством инхибиране на Na⁺Cl⁻транспорт, вероятно чрез конкуриране за мястото на Cl⁻, като по този начин се променя механизма на електролитната реабсорбция: директно повишават натриевата и хлоридна екскреция в приблизително еднаква степен и индиректно, като намаляват обема на плазмата с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загубата на калий с урината и понижават серумния калий. Връзката ренин-алдостерон е медирана от ангиотензин II така, че с едновременното приложение на валсартан намалението на серумния калий е по-слабо изразено от наблюдаваното при монотерапия с хидрохлоротиазид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид намалява с около 30 % когато се прилага заедно с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително от едновременното му приложение с хидрохлоротиазид. Това наблюдавано взаимодействие няма ефект върху комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични изпитвания са показали изразен антихипертензивен ефект по-силен от този, получаван при самостоятелно прилагане на двете активни вещества или плацебо.

Валсартан

Абсорбция

След перорално приложение на валсартан самостоятелно, пиковите плазмени концентрации на валсартан се постигат в рамките на 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност в плазмата е 23 %. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40 %, а плазмена концентрация (C_{max}) с около 50 %, въпреки, че около 8 часа след приема



концентрации на валсартан са подобни в групите на прием след нахранване и на гладно. Това понижение на AUC обаче не се придружава от клинично значимо намаляване на терапевтичния ефект, поради което валсартан може да се дава с или без храна.

Разпределение

Обемът на разпределение на валсартан при състояние на насищане след интравенозно приложение е около 17 литра, което показва, че валсартан не се разпределя екстензивно в тъканите. Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (94 - 97 %), главно със серумния албумин.

Биотрансформация

Валсартан не се биотрансформира в голяма степен, тъй като само около 20 % от дозата се открива като метаболити. В плазмата е установен хидроксиметаболит в ниски концентрации (по-малко от 10 % от AUC на валсартан). Този метаболит е фармакологично неактивен.

Екскреция

Валсартан показва мултиекспоненциална кинетика ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ около 9 часа). Валсартан се елиминира предимно с фекалиите (около 83 % от дозата) и урината (около 13 % от дозата), главно като непроменено лекарство. След интравенозно приложение, плазменият клирънс на валсартан е около 2 l/час и неговият бъбречен клирънс е 0,62 l/час (около 30 % от общия клирънс). Полуживотът на валсартан е 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорално приложение е бърза (T_{max} е около 2 часа), със сходни характеристики на абсорбцията за двете форми – перорална суспензия и таблетки. Абсолютната бионаличност на хидрохлоротиазид след перорален прием е 60-80 %. Съобщава се, че едновременният прием с храна води както до намаляване, така и до повишаване на системната наличност на хидрохлоротиазид в сравнение с прием на гладно. Размерът на тези ефекти не е голям и има малко клинично значение. Покачването на средната AUC е линейно и е пропорционално на дозата в терапевтичния диапазон. Няма промени в кинетиките на хидрохлоротиазид при многократни дози, а акумулирането е минимално при дозиране веднъж дневно.

Разпределение

Кинетиката на разпределение и елиминиране като цяло е описана от биекспоненциална функция на разпад. Привидният обем на разпределение е 4-8 l/kg.

Циркулиращият хидрохлоротиазид е свързан със серумните протеини (40-70 %), предимно със серумния албумин. Хидрохлоротиазид също така кумулира в еритроцитите приблизително 1,8 пъти повече, отколкото в плазмата.

Елиминация

При хидрохлоротиазид >95 % от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината. Бъбречният клирънс се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Терминалният полуживот е 6-15 часа.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст е била наблюдавана в известна степен по-висока експозиция на валсартан; все пак, не е ясно дали това има клинично значение. Ограничени данни показват, че системният клирънс на хидрохлоротиазид се понижава както при здрави, така и при пациенти в старческа възраст с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане



При пациенти с креатининов клирънс от 30 до 70 ml/min, в препоръчаната доза валсартан/хидрохлоротиазид не се налага адаптиране на дозата.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) и такива на диализа, няма данни за валсартан/хидрохлоротиазид. Валсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не се отстранява при диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен посредством диализа.

Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид е съставен от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както е очаквано за съединение, което се очиства почти само през бъбреците, бъбречната функция има подчертан ефект върху кинетиката на хидрохлоротиазид (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Във фармакокинетично изпитване при пациенти с лека (n = 6) до умерена (n = 5) чернодробна дисфункция, експозицията на валсартан е била повишена приблизително двукратно в сравнение със здрави доброволци. Няма данни за употребата на валсартан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Чернодробно заболяване не повлиява значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид след перорално приложение е била проучвана при плъхове и мармозети (маймуни) в проучвания продължаващи до 6 месеца. Не са установени факти, които биха изключили употребата в терапевтични дози при хора.

Породените от комбинацията промени в проучванията за хронична токсичност, най-вероятно са причинени от валсартан. Токсикологичният прицелен орган са били бъбреците, като реакцията е била по-подчертана при мармозетите, отколкото при плъховете. Комбинацията е причинила бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, повишаване на плазмената урея, плазмения креатинин и серумния калий, увеличаване обема на урината и съдържанието на електролити в урината от 30 mg/kg/дневно валсартан + 9 mg/kg/дневно хидрохлоротиазид при плъхове и 10+3 mg/kg/дневно при мармозети), вероятно по механизма на нарушена бъбречна хемодинамика. При плъхове тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозети тези дози съответстват на 0,3 и 1,2 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.).

Високите дози на комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид водят до понижаване на еритроцитните индекси (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg дневно при плъхове и 30 + 9 mg/kg/дневно при мармозети). При плъхове тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозети тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан в комбинация с 25 mg/ден хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg.)

При мармозетки се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/дневно валсартан + 9 mg/kg/дневно хидрохлоротиазид). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (от 600+188 mg/kg/дневно при плъхове и 30 + 9 mg/kg/дневно при мармозетки). При мармозетки тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При плъхове тези дози



съответстват на 18 и 73 пъти максималната препоръчителна доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m^2 . (Изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 $\text{mg}/\text{дневно}$ валсартан в комбинация с 25 $\text{mg}/\text{дневно}$ хидрохлоротиазид и пациент с тегло 60 kg).

Гореспоменатите ефекти изглежда са вследствие на фармакологичните ефекти на високи дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираното инхибиране на освобождаване на ренин, със стимулиране на ренин-продуциращите клетки) и се наблюдават и при ACE-инхибиторите. Тези находки очевидно нямат значение при употреба на терапевтични дози валсартан при хора.

Комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид не е била изследвана за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност, тъй като няма доказателства за взаимодействие между двете вещества. Все пак, тези тестове са били провеждани отделно с валсартан и хидрохлоротиазид и не са дали доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или канцерогенност.

Приложението на валсартан (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{дневно}$) на плъхове през последните дни от бременността и по време на кърмене, е довело до по-кратка преживяемост, по-слабо наддаване на тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 $\text{mg}/\text{kg}/\text{ден}$) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора, на базата на mg/m^2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 $\text{mg}/\text{ден}$ и и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В проучванията за ембриофетално развитие (Фаза II), липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден, безводен
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

[80 mg/12,5 mg]

Хипромелоза
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Сънсет жълто FCF (E110)
Железен оксид, жълт (E172)

[160 mg/25 mg]

Хипромелоза
Макрогол
Талк
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVdC-алуминиеви блистери.

Опаковки:

1, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 280 таблетки. Болнични опаковки: 30, 50, 56 x 1, 98 x 1 и 280 x 1 таблетка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
1124 София
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Co-Valsar 80 mg/12,5 mg: 20090137

Co-Valsar 160 mg/25 mg: 20090138

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

08.04.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2009

