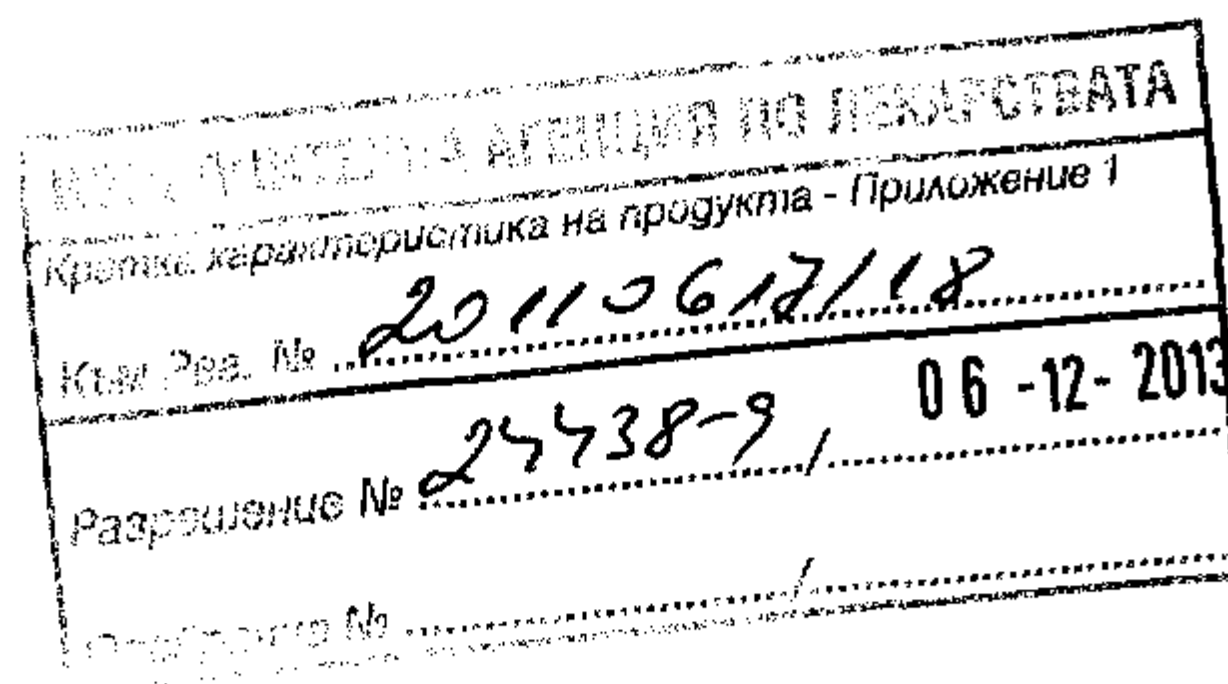


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Валсален Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Valsalen H 160 mg/12,5 mg film-coated tablets

Валсален Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки
Valsalen H 160 mg/25 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Валсален Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Една таблетка съдържа 325,3 mg лактоза като лактоза монохидрат.

Валсален Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан (*valsartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Една таблетка съдържа 348,9 mg лактоза като лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Валсален Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Розови, овални, със скосени ръбове, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с надпис "1072" от едната страна и гладки от другата.

Валсален Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

Жълти, овални, със скосени ръбове, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Валсален Н фиксирана дозова комбинация е показан при пациенти, чието артериално налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Валсален Н X mg/Y mg е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. При всеки случай е необходимо да се прави покачващото титриране на дозата на отделните компоненти, за да се намали риска от хипотония и други нежелани реакции.



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 Валсален Н и ако не се постигне контрол на артериалното налягане, дозата може да се повиши чрез повишаване на отделните компоненти до максималната доза на Валсален Н 320 mg/25 mg.

Антихипертензивният ефект се наблюдава в рамките на 2 седмици. При повечето пациенти максимален антихипертензивен ефект се наблюдава след 4 седмици. Независимо от това, при някои пациенти може да е необходимо лечение от 4 до 8 седмици. Това трябва да се има предвид при титрирането на дозата.

Специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 30 ml/min). Поради компонента хидрохлоротиазид, Валсален Н е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($GFR \geq 30$ ml/min) и анурия (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). Не е установена препоръчителна доза за хидрохлоротиазид при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане. Поради наличието на валсартан, Валсален Н е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с билиарна цироза и холестаза (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст

Не се налага промяна в дозировката при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Валсален Н при пациенти под 18-годишна възраст, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение

Валсален Н може да се приема независимо от храненето, като трябва да се приема с вода.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества, други лекарства, производни на сулфонамидите или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- 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.
- Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Промени в нивата на серумните електролити

Валсартан

Едновременната употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, заместители на солта, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които биха могли да повлияят нивата



на калий (хепарин и др.) не се препоръчва. Препоръчва се често контролиране на нивата на калий.

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 диуретично лечение, периодично, през подходящи интервали от време, трябва да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицит

Пациентите, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен дисбаланс.

При пациенти с тежък натриев и/или обемен дефицит, напр. приемащи високи дози диуретици, в редки случаи след започване на терапия с Валсалаген Н може да се появи симптоматична хипотония. Натриевият и/или обемният дефицит трябва да се коригира преди започване на лечението с Валсалаген Н.

Пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност или други състояния, при които е налице стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиято бъбречна функция би могла да зависи от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност), лечението с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим се свързва с олигурия и/или прогресираща азотемия, и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт. Приложението на Валсалаген Н при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано.

Следователно, не може да се изключи, че поради инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, приложението на Валсалаген Н може да бъде свързано с влошаване на бъбречната функция. Валсалаген Н не трябва да се прилага при тези пациенти.

Стеноза на бъбречна артерия

Валсалаген Н не трябва да се прилага за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерия на единствен бъбрек, тъй като при такива пациенти е възможно повишаване на стойностите на уреята в кръвта и серумния креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациентите с първичен хипералдостеронизъм не трябва да се лекуват с Валсалаген Н, тъй като тяхната система ренин-ангиотензин не е активирана.

Аортна и митрална клапна стеноза, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при всички други вазодилататори, е необходимо особено повишено внимание при пациенти, страдащи от аортна или митрална клапна стеноза или от обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, с креатининов клирънс ≥ 30 ml/min (вж. точка 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните



нива на калий, креатинин и пикочна киселина, когато Валсален Н се използва при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречна трансплантация

До този момент няма натрупан опит по отношение на безопасната употреба на Валсален Н при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, Валсален Н трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 4.2 и 5.2). Тиазидните диуретици трябва да се прилагат с внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо заболяване на черния дроб, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да предизвикат чернодробна кома.

Анамнеза за ангиоедем

При пациенти, лекувани с валсартан са докладвани случаи на ангиоедем, включително оток на ларинкса и глотиса, причиняващи обструкция на дихателните пътища и/или подуване на лицето, устните, фаринкса и / или езика. Някои от тези пациенти са получавали преди това ангиоедем от други лекарства, включително АСЕ инхибитори. При възникване на ангиоедем, приемът на Valsalen Н трябва да се преустанови незабавно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.8).

Системен лупус еритематозус

Съобщава се, че тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид могат да обострят или да активират системен лупус еритематозус.

Други метаболитни нарушения

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да променят глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозите на инсулина или на пероралните хипогликемични агенти.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций в урината и да причинят интермитентно леко повишаване на нивата на серумния калций при липса на установени нарушения на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подчертан хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратен преди провеждането на изследвания на паратиреоидната функция.

Фоточувствителност

Съобщава се за случаи на реакции на фоточувствителност при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). При появата на реакции на фоточувствителност по време на лечението, е препоръчително то да бъде преустановено. Ако е необходимо подновяване на приема на диуретика, се препоръчва откритите части от кожата да се предпазват от слънчева светлина или изкуствени ултравиолетови лъчи.

Бременност

Ангиотензин II рецепторните блокери (АРБ) не трябва да се започват по време на бременност. На пациентките, които планират да забременеят, трябва да бъде назначено алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба по време на бременността, с изключение на случаите, когато продължаването на терапията с АРБ се счита за жизнено важно. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва незабавно да се преустанови и ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6)

Общи



Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към други ангиотензин II рецепторни антагонисти. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергия или астма.

Остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, като сулфонамид, се свързва с идиосинкрални реакции в резултат на остра преходна миопатия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно силно намалена зрителна острота или болка в очите и обикновено се проявяват в рамките на няколко часа до седмица от започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението.

Терапията с хидрохлоротиазид трябва да се прекрати възможно най-бързо. Може да се наложи незабавно започване на медикаментозно или хирургично лечение, в случай, че вътреочното налягане не може да се контролира. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват предишно лечение със сулфонамиди или алергия към пеницилин.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременната употреба с:

Литий

При едновременна употреба с АСЕ инхибитори и тиазиди, включително хидрохлоротиазид има съобщения за обратимо повишаване 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 лития, в случай че комбинацията е необходима.

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с:

Други антихипертензивни продукти

Валсартан Н може да повиши ефекта на другите антихипертензивни лекарствени продукти (напр. гванетидин, метилдопа, вазодилатори, АСЕ инхибитори, ангиотензин рецепторни блокери (АРБ), бета блокери, калциеви антагонисти и директни ренинови инхибитори - ДРИ).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)

Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не достатъчно, за да се преустанови тяхната употреба.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/дневно и неселективни нестероидни противовъзпалителни средства.

НСПВС могат да отслабят антихипертензивния ефект както на ангиотензин II антагонистите, така и на хидрохлоротиазида, когато се прилагат едновременно.

Освен това, едновременното прилагане на Валсартан Н с нестероидни противовъзпалителни средства може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това се препоръчва мониториране на бъбречната функция в началото на лечението, както и адекватна хидратация на пациента.

Взаимодействия свързани с валсартан

Лекарствени комбинации, които не са препоръчителни

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий и други субстанции, които биха могли да повишат нивата на калий

Ако едновременната употреба на лекарствения продукт, който повлиява нивата на калий, валсартан е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на плазмените нива на калия.

Транспортери



Ин витро данни показват, че валсартан е субстрат на транспортерите на чернодробно захващане TP1BOA1/ TP1BOA3 и на чернодробния ефлукс транспортер MRP2. Клиничното значение на тази находка не е известно. Едновременното приложение на инхибитори на транспортерите за захващане (напр. рифампин, циклоспорин) или на ефлукс транспортерите (напр. ритонавир) може да повиши системната експозиция на валсартан. При започване или прекратяване на съпътстващо лечение с такива лекарства е необходимо да се предприемат съответни мерки.

Едновременна употреба, при която не се наблюдават взаимодействия:

При проучвания за лекарствени взаимодействия с валсартан, не са установени клинично значими фармакокинетични взаимодействия между валсартан и някои от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин биха могли да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на Валсален Н (вж. взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия свързани с хидрохлоротиазид

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба с:

Лекарствени продукти свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните ѝ)

Ако тези лекарствени продукти се предпишат едновременно в комбинация с хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти може да усилят ефекта на хидрохлоротиазида върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат *torsades de pointes* (вентрикуларна аритмия)

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

Поради риска от хипокалиемия, хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при едновременно приложение с лекарствени продукти, които могат да предизвикат *torsades de pointes*.

Дигиталисови гликозиди

Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изият като нежелани реакции, улеснявайки началото на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии.

Калциеви соли и витамин D

Прилагането на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с витамин D или с калциеви соли може да потенциира покачването на серумния калций. Едновременното приложение на диуретици от тиазидния тип с калциеви соли може да доведе до хиперкалциемия при пациенти, предразположени към хиперкалциемия (напр. хиперпаратиреоидизъм, злокачествено заболяване или състояния опосредствани от витамин D) чрез повишаване на тубулната реабсорбция на калция.

Антидиабетни лекарства (перорални средства и инсулин)

Лечението с тиазидни диуретици може да повлияе глюкозния толеранс. Може да се наложи коригиране на дозата на антидиабетното лекарство.

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



Бета блокери и диазоксид

Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, с бета-блокери може да повиши риска от хипергликемия. Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да повишат хипергликемичния ефект на диазоксид.

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

Възможно е да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивото на серумната пикочна киселина. Може да е необходимо да се увеличи дозата на пробенецид и сулфинпиразон. Едновременното прилагане на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Антихолинергични продукти (напр. атропин, бипериден) и други лекарствени продукти, повлияващи стомашния мотилитет

Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните продукти, вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха. Обратно, очаква се прокинетичните лекарства, като цизаприд да понижат бионаличността на тиазидните диуретици.

Амантадин

Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид могат да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Холестирамин и холестиполови смоли

Абсорбцията на тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, се нарушава в присъствието на анионообменни смоли. Това може да доведе до суб-терапевтичен ефект на тиазидните диуретици. Взаимодействието може да се сведе до минимум ако хидрохлоротиазид се прилага най-малко 4 часа преди или 4-6 часа след приложението на йонообменни смоли.

Цитотоксични продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните продукти и да потенцират миелосупресивният им ефект.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.

Циклоспорин

Едновременното лечение с циклоспорин може да повиши риска от хиперурикемия и усложнения на подаграта.

Алкохол, анестетици и седативни лекарства

Възможно е да настъпи потенциране на ортостатична хипотония.

Метилдопа

Има изолирани съобщения за случаи на хемолитична анемия при едновременно прилагане на метилдопа и хидрохлоротиазид.

Карбамазепин

Пациенти, приемащи хидрохлоротиазид едновременно с карбамазепин могат да развият хипонатриемия. Поради тази причина, тези пациенти трябва бъдат уведомени за възможни реакции от хипонатриемия 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 бъдат рехидратирани преди прилагане на йодни контрастни вещества.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Валсартан

Употребата на ангиотензин II рецепторните блокери (АРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторните блокери е противопоказна по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър на бременността не са окончателни, независимо от това не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки че няма контролирани епидемиологични данни за риска от ангиотензин II рецепторните блокери, подобен риск може да съществува при този клас лекарствени продукти. Освен в случай, че терапията с АРБ се прецени за жизнено важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност, лечението с АРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АРБ по време на втория и третия триместър на бременността причинява фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3).

В случай на експозиция на АРБ след втория триместър на бременността, се препоръчва проверка чрез ултразвук на бъбречната функция и черепа на плода.

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

Хидрохлоротиазид

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено по време на първия триместър. Изпитванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да причини фетални и неонатални усложнения, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Кърмене

Липсват данни относно употребата на валсартан по време на кърмене. Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора. Поради тази причина, употребата на Валсартан Н по време на кърмене не се препоръчва. За предпочитане е алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърменето, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите на Валсартан Н върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога е възможно да настъпят замаяност и умора.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни данни, настъпващи по-често при комбинацията валсартан + хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системо-органи класове. Нежеланите реакции, за които се знае, че настъпват при прилагане на отделните съставки самостоятелно, но които не са наблюдавани при клиничните проучвания, могат да възникнат в хода на лечение с валсартан/хидрохлоротиазид.



Честотата на нежеланите реакции е определена въз основа на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). 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 реакции при валсартан/хидрохлоротиазид

Нарушения на метаболизма и храненето	
Нечести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много редки	Замаяност
Нечести	Парестезия
С неизвестна честота	Синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Тинитус
Съдови нарушения	
Нечести	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	Кашлица
С неизвестна честота	Некардиогенен белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	
Много редки	Диария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на уреята в кръвта, неутропения

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на Валсален Н, дори и да не са наблюдавани в хода на клиничните изпитвания или по време на постмаркетинговия период.

Таблица 2. Честота на нежеланите реакции при валсартан

Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	Понижаване на хемоглобина, понижаване на хематокрита, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Други реакции на свръхчувствителност/алергия, включително серумна болест
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	Повишаване на серумния натрий, хипонатриемия



Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести

Съдови нарушения

С неизвестна честота

Стомашно-чревни нарушения

Нечести

Хепато-билиарни нарушения

С неизвестна честота

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота

Световъртеж

Васкулит

Коремна болка

Повишение на показателите за чернодробна функция

Ангиедем, обрив, сърбеж

Бъбречна недостатъчност

Таблица 3. Честота на нежеланите реакции при хидрохлоротиазид

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки

Много редки

Тромбоцитопения, понякога с пурпура

Агранулоцитоза, левкопения, хемолитична анемия, потискане на костния мозък

Нарушения на имунната система

Много редки

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести

Реакции на свръхчувствителност

Хипокалиемия, повишено ниво на липиди в кръвта (основно при високи дози)

Хипонатриемия, хипомагнезиемия, хиперурикемия

Хиперкалциемия, хипергликемия, глюкозурия и влошаване на диабетното метаболитно състояние
Хипохлоремична алкалоза

Чести

Редки

Депресия, нарушения на съня

Много редки

Психични нарушения

Редки

Нарушения на нервната система

Редки

Сърдечни нарушения

Редки

Съдови нарушения

Чести

Главоболие

Сърдечни аритмии

Постурална хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки

Респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток

Стомашно-чревни нарушения

Чести

Загуба на апетит, умерено гадене и повръщане

Редки

Запек, стомашно-чревен

дискомфорт

Панкреатит

Много редки

Хепатобилиарни нарушения

Редки

Интрахепатална холестаза или
жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести

Уртикария и други видове обриви

Редки

Фоточувствителност

Много редки

Некротизиращ васкулит и токсична
епидермална некролиза, подобни
на кожната форма на лупус
еритематозус кожни реакции,
реактивация на кожен лупус
еритематозус

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Чести

Импотентност

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

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, в резултат на предозиране с хидрохлоротиазид, 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 прием на лекарството и вида и тежестта на симптомите, стабилизирането на циркулаторния статус е от първостепенна важност. В случай на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение и бързо да се започне вливане на обемозаместващи и солеви разтвори. Валсартан не може да бъде отстранен чрез хемодиализа поради стабилното му свързване с плазмените протеини, докато посредством диализа може да бъде достигнат клирънс на хидрохлоротиазида.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, валсартан и диуретици;
АТС код: C09D A03

Валсартан/Хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, при които не е постигнат контрол на артериалното налягане (АН) с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава значително по-голяма редукция 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, повлияни се от лечението (АН < 140/90 mmHg или понижение на САН ≥ 20 mmHg или на понижение на ДАН ≥ 10 mmHg), е значително 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 значително по-голяма редукция на средното систолно/диастолно АН и с двете комбинации 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 дозите 160/25 mg и 160/12,5 mg също достига статистическа значимост. В допълнение, процентът на пациентите, повлияли се от лечението (ДАН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значително по-висок с валсартан/хидрохлоротиазид 160/25 mg (68%) и валсартан/хидрохлоротиазид 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 значително 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 (ДАН < 90 mmHg или понижение ≥ 10 mmHg), е значително 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 проучвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава дозозависимо понижение на нивата на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий се наблюдава 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 хидрохлоротиазида намалява 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 заболяемост.

Епидемиологични проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и заболяемост.

Валсартан

Валсартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II (АТ II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху АТ₁ рецепторния подтип, който е отговорен за познатите действия на ангиотензин II. Повишените плазмени нива на АТ II в резултат на АТ₁ рецепторната блокада с валсартан могат да стимулират неблокираните АТ₂ рецептори, което 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 имат важна роля 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 еднократен перорален прием, началото на антихипертензивното действие е в рамките на 2 часа, а пикът на понижаването на артериалното налягане се достига в рамките на 4-6 часа.

Антихипертензивният ефект продължава над 24 часа след приема. При многократен прием, максимално понижаване на артериалното налягане при всяка една от дозите се постига в рамките на 2-4 седмици и се задържа в хода на дългосрочна терапия. При комбинация с хидрохлоротиазид се постига значимо допълнително понижение на артериалното налягане.

Внезапното преустановяване на лечението с валсартан не се свързва с ребаунд 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 отделения албумин в урината (UAE) с валсартан (80-160 mg/ден) в сравнение с амлодипин (5-10 mg/ден), при 332 пациента 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 to -19,1) с валсартан и приблизително с 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 to 14,9) с амлодипин, независимо от сходната степен на понижение на артериалното налягане в двете групи. Проучването DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) изследва допълнително ефикасността на валсартан при редуциране на UAE при 391 пациенти с хипертония (AH=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 проучването 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

Основното място на действие на тиазидните диуретици са дисталните извити каналчета в бъбрека. Доказано е, че в бъбречната кора съществува високоафинитетен рецептор, който е основно свързващо място за тиазидните диуретици и за инхибиране на транспорта на NaCl в дисталното извито каналче. Тиазидните диуретици действат чрез инхибиране на Na^+Cl^- симпортер, вероятно чрез конкуриране за мястото за свързване на Cl^- , и по този начин повлияват механизмите на електролитна реабсорбция: директно повишавайки екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднаква степен и индиректно чрез диуретичното си действие, намалявайки плазмения обем с последващо покачване на плазмената ренинова активност, секрецията на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че при едновременно прилагане с валсартан редукцията на серумния калий е по-слабо изразена, отколкото наблюдаваната при монотерапия с хидрохлоротиазид.

5.2. Фармакокинетични свойства

Валсартан/хидрохлоротиазид

Системната наличност на хидрохлоротиазид е намалена с около 30% при едновременно прилагане с валсартан. Кинетиката на валсартан не се повлиява значително при едновременно прилагане с хидрохлоротиазид. Наблюдаваното взаимодействие не оказва влияние при комбинираната употреба валсартан/хидрохлоротиазид, тъй като контролирани клинични



проучвания са показали явен антихипертензивен ефект, по-голям от постигнатия при активните вещества, приложени поотделно или при плацебо.

Валсартан

Абсорбция

След самостоятелно перорално приложение на валсартан, пиковите му плазмени концентрации се достигат за 2-4 часа. Средната абсолютна бионаличност е 23%. Храната намалява експозицията (измерена с AUC) на валсартан с около 40%, а пиковата плазмена концентрация (C_{max}) с около 50%, въпреки че около 8 часа след приема, плазмените 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 със 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 е в голяма степен свързан със серумните протеини (94-97%), предимно 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.

Елиминиране

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

Хидрохлоротиазид

Абсорбция

Абсорбцията на хидрохлоротиазид след перорален прием е бърза (t_{max} около 2 часа). 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. При многократно дозиране няма промяна в кинетиката на хидрохлоротиазид, а при еднократен дневен прием акумулацията е минимална.

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.

Елиминиране

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



Специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст

При някои пациенти в старческа възраст е наблюдавано малко по-високо общо разпределение на валсартан в сравнение с младите пациенти. Това обаче няма доказана клинична значимост. Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на хидрохлоротиазид е намален при пациенти в старческа възраст, здрави или с хипертония, в сравнение с млади здрави доброволци.

Бъбречно увреждане

При прилагане на препоръчаната доза на Валсартан Н не се налага коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-70 ml/min.

Няма данни за прилагането на Валсартан Н при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) и при пациенти на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде отстранен чрез диализа.

Бъбречният клирънс на хидрохлоротиазид се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както може да се очаква при вещество, чийто клирънс се осъществява почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има значителен 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 се повишава приблизително 2 пъти в сравнение със здрави доброволци.

Липсват данни за употребата на валсартан при пациенти с тежка чернодробна дисфункция (вж. точка 4.3). Чернодробните заболявания не повлияват значимо фармакокинетиката на хидрохлоротиазид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозети в проучвания, продължаващи до шест месеца. Не са установени данни, които биха могли да изключат приложението на терапевтични дози при хора.

Измененията, причинени от комбинацията в проучванията за хронична токсичност, е по-вероятно да са предизвикани от валсартан. Токсикологичният прицелен орган е бъбрекът, като реакцията е по-изразена при мармозети, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмената урея, плазменния креатинин и серумния калий, увеличаване на обема на урината и електролитите в урината от 30 mg/kg/ден валсартан + 9 mg/kg/ден хидрохлоротиазид при плъхове и 10 + 3 mg/kg/ден 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 МПДХ 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).



Високи дози на комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид предизвикват намаляване на еритроцитните показатели (брой на еритроцитите, хемоглобин, хематокрит от 100 + 31 mg/kg/ден при плъхове и 30+9 mg/kg/ден при мармозети). При плъхове, тези дози съответстват на 3,0 и 12 пъти максималната препоръчителна доза при хора, съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m². При мармозети, тези дози съответстват на 0,9 и 3,5 пъти 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 мармозети се наблюдава увреждане на стомашната лигавица (от 30 + 9 mg/kg/ден). Комбинацията също така води до хиперплазия на аферентните артериоли в бъбреците (при 600 + 188 mg/kg/ден при плъхове и 30 + 9 mg/kg/ден при мармозети). При мармозетките 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 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).

Гореописаните ефекти вероятно се дължат на фармакологичните ефекти на високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираното инхибиране на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при АСЕ инхибиторите. Тези данни нямат практическо значение по отношение на терапевтичното приложение на валсартан при хора.

Комбинацията валсартан/хидрохлоротиазид не е проучвана за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност, тъй като липсват доказателства за взаимодействие между двете субстанции. Независимо че тестовете са провеждани поотделно за валсартан и хидрохлоротиазид, не са установени доказателства за мутагенност, хромозомни аномалии или карциногенност.

При плъхове, токсични за майката дози валсартан (600 mg/kg/ден) по време на последните дни от бременността и периода на лактация са довели до по-ниска степен на преживяемост, по-слабо наддаване на теглото и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). При плъхове, тези дози (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата mg/m² (изчисленията се отнасят за перорална доза от 320 mg/ден валсартан и пациент с тегло 60 kg). При прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци се наблюдават сходни находки. В изпитванията за ембриофетално развитие (Фаза II) липсват доказателства за тератогенност при прилагане на валсартан/хидрохлоротиазид при плъхове и зайци, но въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон
Магнезиев стеарат
Талк



Филмова обвивка:

Валсален Н 160/12,5 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 400

Железен оксид, червен

Валсален Н 160/25 mg

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 400

Железен оксид, жълт

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Al/OPA-Al-PVC блистери.

Опаковки от 28 или 30 таблетки.

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

ЕКОФАРМ ГРУП АД

бул. "Черни връх" 14, бл.3

1421 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110617 - Валсален Н 160 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Рег. № 20110618 - Валсален Н 160 mg/25 mg филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 19 октомври 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

