КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

П - 6453/ 15. 12. 2009
РУ-20050577/ 15. 12. 2009

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VALZAP H 80 mg/ 12.5 mg film-coated tablets
VALZAP H 160 mg/ 12.5 mg film-coated tablets
VALZAP H 160 mg/ 25 mg film-coated tablets

ВАЛЗАП Н 80 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки
ВАЛЗАП Н 160 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки
ВАЛЗАП Н 160 mg/ 25 mg филмирани таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ВАЛЗАП Н 80 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 80 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

(ВАЛЗАП Н 160 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

ВАЛЗАП Н 160 mg/ 25 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.)

Помощни вещества:
ВАЛЗАП Н 80 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки:
сорбитол..... 9,25 mg
лактоза монохидрат.. 1,15 mg
натрий.....0,32 mg (0,01 mmol)

(ВАЛЗАП Н 160 mg/ 12.5 mg филмирани таблетки:
сорбитол..... 18,50 mg
лактоза монохидрат.. 2,30 mg
натрий.....0,63 mg (0,03 mmol)

ВАЛЗАП Н 160 mg/ 25 mg филмирани таблетки:
сорбитол..... 18,50 mg
лактоза монохидрат.. 2,30 mg
натрий.....0,63 mg (0,03 mmol)

За пълния списък на помощни вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

ВАЛЗАП Н 80 mg/ 12.5 mg
Розови, цилиндрични, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

(ВАЛЗАП Н 160 mg/ 12.5 mg
Червени, цилиндрични, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

ВАЛЗАП Н 160 mg/ 25 mg
Кафяви, цилиндрични, двойно изпъкнали филмирани таблетки.)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.
ВАЛЗАП Н, комбинирана фиксирана доза, е предназначен за пациенти, при които кръвното налягане не се контролира адекватно от монотерапия с валсартан или монотерапия хидрохлоротиазид.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозировка
Препоръчителната начална доза **ВАЛЗАП Н** е една филмирана таблетка веднъж дневно. Препоръчва се титриране на дозата с индивидуалните компоненти. За да се намали риска от хипотония и други странични реакции, във всеки случай трябва да се проследи титрирането на индивидуалните компоненти до следващата доза.
При клинично подходяща директна смяна от монотерапия към фиксирана комбинация може да се счита при пациенти, чието кръвно налягане не се контролира адекватно при монотерапия с валсартан или хидрохлоротиазид, че трябва да се следи последователно титриране на препоръчаната доза за индивидуалните компоненти.
Клиничният отговор при **ВАЛЗАП Н** трябва да се оцени след иницииране на лечението и ако кръвното налягане не се повлияе, може да се увеличи дозата чрез увеличаване на всеки един от компонентите до максимална доза от 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.
Антихипертензивен ефект се наблюдава до 2 седмици.
При повечето пациенти, максимален ефект се постига до 4 седмици. При някои пациенти може да е необходимо лечение в продължение на 4-8 седмици. Това трябва да се вземе предвид при титриране на дозата.

Начин на приложение
ВАЛЗАП Н може да бъде приеман със или без храна и трябва да бъде приеман с вода.

Допълнителна информация за специални популации

Бъбречно увреждане
Не се налага промяна в дозировката при пациенти с умерена до средена бъбречна недостатъчност (креатининов клиърънс ≥30 ml/min). Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид, ВАЛЗАП Н не се препоръчва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

Чернодробно увреждане
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза дозата валсартан не бива да надвишава 80 mg. ВАЛЗАП Н е противопоказен при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в напреднала възраст
Не се налага промяна в дозировката при пациенти в напреднала възраст.

Деца
Употребата на ВАЛЗАП Н не се препоръчва при деца под 18 години поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3. Противопоказания
- Свръхчувствителност към валсартан, хидрохлоротиазид, други лекарствени вещества, производни на сулфонамида или което и да е 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 клиърънс < 30 ml/min), анурия – Рефракторна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикаемия.

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.

Хидрохлоротиазид
Хипокалиемия е наблюдавана при лечение с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид. Препоръчва се често мониториране на серумния калий.
Лечението с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, повишават екстрецията 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, е необходимо на подходящи интервали от време да се осъществява определяне на нивата на серумните електролити.

Пациенти с натриев и/или обемен дефицид
Пациенти, получаващи тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за поява на клинични признаци на воден или електролитен дисбаланс.

При пациенти с натриев и/или обемен дисбаланс, които получават високи дози диуретици, в редки случаи може да настъпи симптоматична хипотония в следствие на лечение с ВАЛЗАП Н. Натриев и/или обемен дисбаланс трябва да бъде коригиран преди започване на лечението с ВАЛЗАП 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 (например при 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. Приложението на валсартан и хидрохлоротиазид при пациенти с тежка хронична сърдечна недостатъчност не е проучвано. Следователно не може да се изключи, че поради инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон приложението на ВАЛЗАП Н може да бъде свързано с увреждане на бъбречната функция. ВАЛЗАП Н не може да се прилага при тези пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стеноза на бъбречната артерия
ВАЛЗАП Н не трябва да се използва за лечение на хипертония при пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на единия от бъбреците, тъй като е възможно повишаване нивата на кръвната урея и серумния креатинин.

Първичен хипералдостеронизъм
Пациенти с първичен хипералдостеронизъм не бива да бъдат лекувани с ВАЛЗАП Н, тъй като тяхната ренин-ангиотензин-алдестеронова система не действа.

Стеноза на аортата и митралната клапа, хипертрофна кардиомиопатия
Подобно на други съдоразширяващи продукти, пациентите, страдащи от стеноза на аортата и митралната клапа или хипертрофна обструктивна кардиомиопатия (НОСМ) се нуждаят от специални предпазни мерки.

Нарушена бъбречна функция
Не е необходима допълнителна корекция на дозата при пациенти с кретининов клиърънс ≥ 30 ml/min (вж. точки 4.2). Препоръчва се периодично мониториране на серумните нива на калий, креатин и пикочна киселина при прилагане на ВАЛЗАП Н при пациенти с бъбречно увреждане.

Бъбречна трансплантация
До момента не съществуват данни за безопасността на валсартан с хидрохлоротиазид при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация.

Чернодробни увреждания
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане без холестаза, ВАЛЗАП Н трябва да се използва внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

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

Други метаболитни нарушения
Тиазидните диулетици, включително хидрохлоротиазид, могат да нарушат глюкозния толеранс и да повишат серумните нива на холестерол, триглицериди и пикочна киселина. При пациенти с диабет може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или на перорално хипогликемично средство.
Тиазидите могат да намалят екскрецията на калций в урината и да доведат до интермитентно леко повишаване нивата на серумния калций при липса на установено нарушение на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за подлежащ хиперпаратироидизъм. Приемът на тиазиди трябва да се преустанови преди провеждането на изследвания на паратироидните функции.

Фоточувствителност
Съобщава се за фоточувствителни реакции при прием на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се появи фоточувствителна реакция по време на лечението, препоръчва се спиране на лечението. Ако се счита за необходимост повторно прилагане на диуретик, препоръчва се защита на областите, изложени на слънце или изкуствена UVA светлина.

Бременност
Приемът на ангиотензин II рецепторните антагонисти (AIIPA) не бива да бъде започван по време на бременност. Пациенти, които планират да забременеят трябва да преминат на алтернативни антихипертонични лечения, които имат установен профил на безопасност при бременност. При установяване на бременност лечението с AIIPA трябва да бъде прекратено незабавно и ако е уместно, трябва да бъде започнато различно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Общи
Необходимо е повишено внимание при пациенти с предшестваща свръхчувствителност към блокери на ангиотензин II рецепторите. Реакциите на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид са по-вероятни при пациенти, страдащи от алергии и астма.

Предупреждения за помощните вещества:
Лекарството съдържа сорбитол. Пациенти с наследствени проблеми, свързани с непоносимост към фруктоза, не бива да използват това лекрство.
Лекарството съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с наследствени проблеми, свързани с непоносимост към галактоза, недостиг на лактаза на Lapp (недостиг, наблюдаван при определени популации в Лапония) или глюкозо-галактозна малабсорбция, не бива да използват това лекарство.
Една доза от този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.е. като цяло той „не съдържа натрий".
Това лекарство съдържа хидрохлоротиазид. Прилагането на това лекарство може да доведе до положителен резултат при допинг контрола.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие
Взаимодействия, свързани с валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препоръчва едновременна употреба
Литий
При успоредна употреба с АКЕ инхибитори и тиазид, включително хидрохлоротиазид, се съобщава за обратими повишения на серумните концентрации на литий и токсичността. Поради липса на данни за едновременно приложение на валсартан и литий, тази комбинация не е препоръчителна. При необходимост от подобна комбинация се препоръчва внимателно следене на серумните нива на литий.

Внимание при успоредно приложение

Други антихипертензивни средсва
ВАЛЗАП Н може да повиши ефикасността на други лекарства с антихипертензивни свойства (напр. АСЕ инхибитори, бета-блокери, калциеви антагонисти).

Пресорни амини (напр. норадреналин, адреналин)
Възможно е намаляване на отговора към пресорни амини, но не до такава степен, че да бъдат спрени.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни инхибитори на COX-2, ацетилсалицилова киселина >3 g/ден) и неселективни НСПВС
Успоредното приложение на ангиотензин II антагонисти, хидрохлоротиазид и НСПВС може да доведе до отслабване на антихипертоничния ефект. В допълнение, успоредното приложение на

ВАЛЗАП Н и НСПВС може да увеличи риска от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Поради това мониторирането на бъбречната функция в началото на лечението и адекватната хидратация на пациента са препоръчителни.

Други
Не са установени клинично значими взаимодействия при други клинични изследвания за лекарствени взаимодействия с валсартан или някои от следните вещества: симетидин, варфарин, фуроземид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Взаимодействия, свързани с валсартан

Не се препоръчва едновременна употреба
Калиевите добавки, калий-съхраняващите диуретици, заместителите на солта, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които биха могли да повишат нивата на калий
Ако употребата лекарствения продукт, влияещ върху нивата на калий, в комбинация с валсартан е наложителна, се препоръчва следене на плазмените нива на калий.

Липса на взаимодействия
При изследване взаимодействията на валсартан не са установени клинично значими взаимодействия между валсартан и някое от следните вещества: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксинът и индометацинът могат да взаимодействат с хидрохлоротиазидната компонента на ВАЛЗАП Н (вижте Взаимодействия с хидрохлоротиазид).

Взаимодействия с хидрохлоротиазид
Внимание при успоредно приложение
Медицински продукти, свързани със загуба на калийи хопокалиемия (напр. калий-губещи диуретици, кортикостероиди, лаксативи, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G, салицилова киселина и производните й).
Ако е необходимо предписване на такива лекарствени продукти с комбинацията хидрохлоротиазид-валсартан, се препоръчна мониториране плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти могат да потенцират ефекта на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вижте т. 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да предизвикат torsades de pointes

- Клас Ia антиаритмици (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- Клас III антиаритмици (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- Някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, 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 предизвикат torsades de pointes.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дигиталисови гликозиди
Тиазид-индуцирана хипокалиемия или хипомагнезиемия могат да се изявят 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 потенцира покачването 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
Едновременното приложение на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид, и 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 средства, тъй като хидрохлоротиазид може да покачи нивата 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 лекарствени препарати (напр. атропин, бипериден)
Бионаличността на тиазидните диуретици може да се повиши от антихолинергичните лекарствени продукти, вероятно поради намаляване на мотилитета на стомашно-чревния тракт и забавяне на времето за изпразване на стомаха.

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 анионобменни смоли.

Цитотоксични лекарствени продукти (напр. циклофосфамид, метотрексат)
Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, могат да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Недеполяризиращи скелетномускулни релаксанти (напр. тубокурарин)
Тиазидните диуретици, включително хидрохлоротиазид, потенцират действието на производните на кураре.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Алкохол, анестетици и седативи
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
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
Поради ефектите върху бременността на отделните компоненти на този продукт, употребата на ВАЛЗАП Н не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ВАЛЗАП Н е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).
Употребата на антагонисти на ангиотензин II рецептори (AAIIP) не е препоръчителна по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на AAIIP 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 през 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 рецепторни блокери (АIIРБ), подобен риск може да съществува при този клас лекарства. Освен в случай че терапията с АРБ се преценява като много важна, пациентките, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АIIРБ трябва да се преустанови незабавно и при необходимост да се започне алтернативна терапия.
Известно е, че експозицията на терапия с АIIРБ 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 Предклинични данни за безопасност). В случай на експозиция на АIIРБ след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвукова проверка на бъбречната функция и черепа.
Новородени, чиито майки са приемали АIIРБ, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Налице е ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.
Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Изхождайки от фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да наруши фетоплацентарната перфузия и да доведе до фетални и неонатални усложнения като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.
Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен едем, гестационна хипертония или преeклампсия поради риск от намален обем на плазмата и плацентна хипоперфузия, без да бъде оказан положителен ефект върху самото заболяване.
Хидрохлоротиазид не трябва да бъде прилоган за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене
Поради липсата на информация по отношение на употребата на валсартан по време на кърмене,ВАЛЗАП Н не е препоръчителен, като за предпочитане са алтернативните терапии с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени и преждевременно родени кърмачета.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини
Не са провеждани изпитвания за ефектите на валсартан/ хидрохлоротиазид върху способността за шофиране и работа с машини. При отделни пациенти може да се наблюдава временна поява на отпадналост и световъртеж, което може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции
Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при клинични проучвания и лабораторни находки, настъпващи по-често при валсартан плюс хидрохлоротиазид спрямо плацебо, както и отделните съобщения по време на постмаркетинговия период, са представени по-долу по системо-органни 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 лечението с валсартан/хидрохлоротиазид.

Нежеланите реакции се класифицират според тяхната честота както следва: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), включително не известни (които не могат да се определят от наличните данни). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение 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	Замаяност
Нечести	Парестезии
С неизвестна честота	Синкоп
Нарушения на очите	
Нечести	Замъгляване на зрението
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-костните и съединителните тъкани	
Нечести	Миалгия
Много редки	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция
Общи нарушения и състояния на мястото на приложението	
Нечести	Умора
Изследвания	
С неизвестна честота	Повишаване на серумните нива на пикочна киселина, билирубин и креатинин, хипокалиемия, хипонатриемия, повишаване на азота в кръвта, неутропения

Допълнителна информация за отделните съставки

Нежеланите реакции, съобщени за всяка от отделните съставки, могат да бъдат потенциални нежелани реакции на валсартан/ хидрохлоротиазид, 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	
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	Повишения на серумния калий
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж
Съдови нарушения	
С неизвестна честота	Васкулит
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести	Коремна болка
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	Повишение на показателите за чернодробна функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
С неизвестна честота	Ангиоедем, обрив, сърбеж

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
С неизвестна честота	Нарушена бъбречна функция

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 валсартан/ хидрохлоротиазид. Следните нежелани риакции 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
Психични нарушения	
Редки	Депресия, нарушения на съня
Нарушения на нервната система	
Редки	Главоболие
Сърдечни нарушения	
Редки	Сърдечни аритмии
Съдови нарушения	
Чести	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
Много редки	Панкреатит
Хепатобилиарни нарушения	
Редки	Интрахепатална холестаза или жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Уртикария и други видове обрив
Редки	Фоточувствителност
Много редки	Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожен лупус еритематодес като реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	
Чести	Импотентност

4.9. Предозиране

Симптоми

Предозирането с валсартан може да доведе до изявена хипотония, която да причини подтиснати нива на съзнание, 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

Лечебните мерки зависят от времето от поглъщането на медикамента и вида и тежестта на симптомите, стабилизирането на циркулаторното състояние е от основно значение.
Пациентът трябва да приеме достатъчно количество активен въглен. 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, от друга страна с диализа може да се постигне клирънс на хидрохлоротиазид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II рецептори и диуретици, валсартан и хидрохлоротиазид; АТС код: C09DA03.

Валсартан/хидрохлоротиазид

В двойно-сляпо, рандомизирано, активно контролирано изпитване при пациенти, непостигнали адекватен контрол на артериалното налягане с хидрохлоротиазид 12,5 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция 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 адекватен контрол на артериалното налягане с валсартан 80 mg, се наблюдава сигнификантно по-голяма редукция 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 редукция 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 <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%).

В контролирани клинични изпитвания с валсартан + хидрохлоротиазид се наблюдава доза-зависимо понижение на серумния калий. Понижението в нивата на серумния калий се наблюдава много по-често при пациенти, приемащи 25 mg хидрохлоротиазид отколкото при такива, приемащи 12,5 mg хидрохлоротиазид. В контролирани клинични изпитвания с валсартан/ хидрохлоротиазид калий-понижаващият ефект на хидрохлоротиазида се отслабва от калий-съхраняващия 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 показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид понижава риска от сърдечно-съдова смъртност и болестност.

Валсартан

Валсартан е перорално активен 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 противодействата 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 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. 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 Diovan Reduction of Proteinuria (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 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, секреция на алдостерон и загуба на калий с урината, както и намаляване на нивата на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медиира 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 употреба на комбинацията валсартан и 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 перорално приложение само на валсартан пиковите плазмени концентрации на валсартан 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 (Cmax) 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 хидрокси метаболит 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 перорален прием е бърза (tmax около 2 ч), със сходни характеристики както при суспензията, така и при таблетната лекарствена форма. 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.

Екскреция
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 групи пациенти
Пациенти в напреднала 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.

Нарушена бъбречна функция
При прилагане на препоръчваната доза на валсартан/хидрохлоротиазид не се изисква коригиране на дозата при пациенти с креатининов клирънс 30-70 ml/min.

Нама налични данни за приложението на валсартан/хидрохлоротиазид при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатинов клирънс <30 ml/min) и пациенти, подложени на диализа. Валсартан се свързва във висока степен с плазмените протеини и не може да бъде отстранен чрез диализа, докато хидрохлоротиазид може да бъде очистен 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 от 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 спрямо 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

Потенциалната токсичност на комбинацията валсартан - хидрохлоротиазид след перорално приложение е изследвана при плъхове и мармозетки 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 мармозетни, отколкото при плъхове. Комбинацията води до бъбречно увреждане (нефропатия с тубулна базофилия, покачване на плазмената урея, плазмения 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 мармозетни), веротно 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.)

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 препоръчвана доза при хора (МПДХ) съответно на валсартан и хидрохлоротиазид, изчислени на база mg/m2. При мармозетки 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/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 мармозетки). При мармозетки дозите 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/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).

Споменатите по-горе ефекти вероятно се дължат на високите дози валсартан (блокиране на ангиотензин II-индуцираната инхибиция на отделянето на ренин и стимулация на ренин-продуциращи клетки) и се срещат и при АСЕ инхибиторите. Тези данни вероятно 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 дози за майката (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 тегло и забавено развитие (отделяне на ушната мида и отваряне на слуховия канал) на поколението (вж. точка 4.6). Тези дози при плъхове (600 mg/kg/ден) представляват приблизително 18 пъти максималната препоръчвана доза при хора на базата на mg/m2 (изчисленията се отнасят за перорална доза 320 mg/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/хидрохлооротиазид при плъхове и зайци, въпреки това е била наблюдавана фетотоксичност, свързана с майчина токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Вътрешност на таблетката

Целулоза, микрокристална
Силициев диоксид, колоиден безводен
Сорбитол (Е420)
Магнезиев карбонат
Прежелатинирано нишесте
Повидон К-25
Натриев стеарилфумарат
Натриев лаурилсулфат
Кросповидон (Колидон CL)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Филмово покритие
Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E 171)
[redacted]
Железен оксид, червен (E 172) (само при състав 80 mg/ 12.5 mg [redacted]

6.2. Несъвместимости
Неприложимост

6.3. Срок на годност
1 година.

6.4. Специални условия на съхранение
Да се съхранява под 30° С. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5. Данни за опаковката
PVC/PE/PVDC (Triplex)/алуминиев блистър.
Опаковки съдържащи: 28, 30, 84, 90 филмирани 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
ZENTIVA, k.s., Prague, Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

090919

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *