

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Valomindo – Валоминодо 160 mg/1,5 mg таблети со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Валоминодо 160 mg/1,5 mg таблети со модифицирано ослободување

Секоја таблета содржи 160 mg валсартан и 1,5 mg индапамид.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување

Валоминодо 160 mg/1,5 mg таблети со модифицирано ослободување: тркалезни, биконвексни двослојни таблети. Едниот слој е светло кафеникаво жолт, со дамки во различна боја, со ознака VI2. Другиот слој е бел до жолто бел. Димензии на таблетата: дијаметар од приближно 11 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Валоминодо е индициран за третман на есенцијална хипертензија како супституциона терапија кај возрасни пациенти што се адекватно контролирани со валсартан и индапамид дадени истовремено во иста доза како во комбинацијата, но како посебни таблети.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачана дневна доза е една таблета од соодветната јачина.
Комбинацијата со фиксна доза не е погодна за почетна терапија.

Пред да се префрлат на лекот Валоминодо, пациентите треба да се контролираат на стабилни дози на поединечните компоненти земени во исто време. Дозата треба да се заснова на дозите на поединечните компоненти на комбинацијата во моментот на префрлање.

Доколку е потребна промена на дозата, тоа треба да се изврши со индивидуално титрирање на одделните состојки на комбинацијата.

Посебни популации

Постари лица

Кај постарите лица, плазматскиот креатинин мора да се прилагоди во однос на возраста, тежината и полот. Постарите пациенти може да се третираат со лекот Валоминодо кога бубрежната функција е нормална или само минимално нарушена.

Бубрежно оштетување

При тешка бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс помал од 30 ml/min), третманот е контраиндициран.

Тијазидите и сродните диуретици се целосно ефикасни само кога бубрежната функција е



нормална или само минимално нарушена.

Хепатално оштетување

Лекот Валоминдо е контраиндициран кај пациенти со благо, умерено или тешко хепатално оштетување, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Педијатриска популација

Лекот Валоминдо не се препорачува кај деца и адолесценти на возраст под 18 години. Безбедноста и ефикасноста на лекот Валоминдо кај овие популации не се утврдени.

Начин на администрација

Перорална употреба.

Лекот Валоминдо може да се зема независно од оброците и треба да се администрира со вода.

4.3. Контраиндикации

- Преосетливост на активните супстанции, на други сулфонамиди или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.
- Лесно, умерено или тешко хепатално оштетување, билијарна цироза, холестаза или хепатална енцефалопатија.
- Вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).
- Истовремената употреба на лекот Валоминдо со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или бубрежно оштетување ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).
- Тешка ренална инсуфициенција.
- Хипокалемија.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Калиум во плазмата

Не се препорачува истовремена употреба на валсартан со додатоци на калиум, диуретици што штетат калиум, замени за соли кои содржат калиум или други агенси кои можат да го зголемат нивото на калиум (хепарин, итн.). Треба да се спроведе следење на калиумот како што е соодветно.

Осиромашувањето на калиумот со хипокалемијата е главниот ризик од тијазидните и сродните диуретици. Ризикот од појава на хипокалемија ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) мора да се спречи кај одредени високоризични популации, т.е. постари лица, неухранети и/или полимедицирани, цирозни пациенти со едем и асцит, коронарна артериска болест и пациенти со срцева слабост. Во оваа ситуација, хипокалемијата ја зголемува срцевата токсичност на препаратите на дигиталис и ризиците од аритмии.

Поединците со долг QT интервал се исто така изложени на ризик, без разлика дали потеклото е конгенитално или јатрогено. Хипокалемијата, како и брадикардијата, тогаш се предиспонирачки фактор за појава на тешки аритмии, особено, потенцијално фатални *torsades de pointes*.

Потребно е почесто следење на плазматскиот калиум во сите горенаведени ситуации. Првото мерење на плазматскиот калиум треба да се изврши во текот на првата недела по почетокот на третманот.

Доколку се открие хипокалемија потребна е и нејзина корекција. Хипокалемијата утврдена во поврзаност со ниската серумска концентрација на магнезиум може да биде рефракторна на третман, освен доколку не се коригира серумскиот магнезиум.



Натриум во плазмата

Пред да започнете со третман со лекот Валоминол треба да се коригира деплецијата на натриумот и/или волуменот.

Натриумот во плазмата мора да се измери пред да се започне третманот со индапамид, а потоа на редовни интервали. Падот на плазматскиот натриум првично може да биде асимптоматски и затоа редовниот мониторинг е од суштинско значење и тој треба да биде уште почест кај постарите пациенти и пациентите со цироза (погледнете во точките 4.8 и 4.9). Секој третман со диуретици може да предизвика хипонатремија, понекогаш со многу сериозни последици. Хипонатремијата со хиповолемија може да биде одговорна за дехидрација и ортостатска хипотензија.

Истовремената загуба на хлоридни јони може да доведе до секундарна компензаторна метаболна алкалоза: инциденцата и степенот на ова несакано дејство се мали.

Магнезиум во плазмата

За тијазидите и сродните диуретици, вклучително и индапамид, се докажа дека ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да доведе до хипомагнезимија (погледнете во точките 4.5 и 4.8).

Калциум во плазмата

Тијазидите и сродните диуретици може да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат мало и минливо зголемување на калциумот во плазмата. Очигледната хиперкалцемија може да се должи на претходно препознаен хиперпаратироидизам.

Третманот треба да се прекине пред испитувањето на функцијата на паратироидната жлезда.

Гликоза во крвта

Следењето на гликозата во крвта е важно кај дијабетичарите, особено во присуство на хипокалемија.

Урична киселина

Тенденцијата за напади на гихт може да се зголеми кај хиперурикемични пациенти третирани со индапамид.

Нарушена ренална функција

Тијазидите и сродните диуретици се целосно ефикасни само кога бубрежната функција е нормална или само минимално нарушена (плазматски креатинин под нивоа од 25 mg/l, т.е. 220 $\mu\text{mol/l}$ кај возрасен). Кај постарите лица, овој плазматски креатинин мора да се прилагоди во однос на возраста, тежината и полот.

Хиповолемија, што се должи на загубата на вода и натриум предизвикана од диуретикот на почетокот на третманот предизвикува намалување на гломеруларната филтрација. Тоа може да доведе до зголемување на уреата во крвта и плазматскиот креатинин. Оваа минлива функционална бубрежна инсуфициенција нема никаква последица кај лица со нормална бубрежна функција, но може да ја влоши веќе постоечката ренална инсуфициенција.

Стеноза на ренална артерија

Кај пациенти со билатерална стеноза на бубрежната артерија или стеноза на единечен бубрег, безбедната употреба на валсартан не била утврдена.

Краткотрајната администрација на валсартан кај дванаесет пациенти со реноваскуларна хипертензија што се должи унилатерална стеноза на бубрежната артерија не предизвикала никакви значајни промени во бубрежната хемодинамика, серумскиот креатинин или уреа азот во крвта (BUN). Сепак, други агенси кои влијаат на ренин-ангиотензин системот може да ја зголемат уреата во крвта и серумскиот креатинин кај пациенти со унилатерална стеноза на бубрежната артерија, и затоа се препорачува следење на бубрежната функција кога пациентите се третираат со валсартан.



Трансплантација на бубрег

Во моментот нема искуство во однос на безбедната употреба на валсартан кај пациенти на коишто неодамна им била извршена трансплантација на бубрег.

Хепатално оштетување

Лекот Валоминдо е контраиндициран кај пациенти со благо, умерено или тешко хепатално оштетување, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 5.2).

Кога функцијата на црниот дроб е нарушена, диуретиците поврзани со тијазид може да предизвикаат хепатална енцефалопатија, особено во случај на електролитен дисбаланс. Доколку се случи тоа, администрацијата на диуретикот треба веднаш да се прекине.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да се третираат со валсартан, затоа што нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран.

Стеноза на аортна и митрална валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со сите други вазодилататори, посебна претпазливост е индицирана кај пациенти коишто страдаат од аортна или митрална стеноза или хипертрофична опструктивна кардиомиопатија (НОСМ).

Бременост

Ангиотензин II рецепторните блокатори (АРБ) не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен ако континуираната терапија со АРБ не се смета за суштинска, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани што имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со АРБ треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Историја на ангиоедем

Кај пациенти третирани со валсартан бил забележан ангиоедем, вклучувајќи оток на гркланот и глотисот, кој предизвикува опструкција на дишните патишта и/или отекување на лицето, усните, фаринксот и/или јазикот; Некои од овие пациенти претходно доживеале ангиоедем со други лекови, вклучително и АКЕ инхибитори. Третманот со лекот Валоминдо треба веднаш да се прекине кај пациентите што ќе развијат ангиоедем и лекот Валоминдо не треба повторно да се администрира (погледнете во точка 4.8).

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција). Поради тоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се применува под надзор на специјалист и со чест мониторинг на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок. АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Фотосензитивност

Пријавени се случаи на реакции на фотосензитивност со тијазидите и диуретиците поврзани со тијазиди (погледнете во точка 4.8). Доколку се појави фотосензитивна реакција за време на третманот, се препорачува прекин на третманот. Доколку се смета дека е потребна повторна администрација на диуретикот, се препорачува да се заштитат областите изложени на сонце или на вештачка UVA светлина.



Спортисти

На спортистите им се укажува на фактот дека овој лек содржи активна супстанција која може да даде позитивен резултат на допинг тестовите.

Хориоидален излив, акутна миопија и секундарен глауком со затворен агол

Сулфонамидот или дериватите на сулфонамид може да предизвикаат идиосинкратична реакција што резултира со хориоидален излив со дефект на видното поле, минлива миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат акутен почеток на намалена визуелна острина или окуларна болка и вообичаено се појавуваат во рок од неколку часа до неколку недели од почетокот на третманот со лекот. Нетретираниот акутен глауком со затворен агол може да доведе до трајно губење на видот. Примарниот третман е да се прекине земањето на лекот што е можно побрзо. Можеби ќе треба да се разгледаат брзи медицински или хируршки третмани доколку интраокуларниот притисок остане неконтролиран. Факторите на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да вклучуваат историја на алергија на сулфонамид или пеницилин.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Поврзани со валсартан

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) со ARB, АКЕ инхибитори или алискирен:

Податоците од клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ARBs или алискирен е поврзана со зголемена фреквенција на несакани настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна ренална инсуфициенција) во споредба со употребата на единечен агенс со дејство на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Истовремена употреба што не се препорачува

Литиум:

Реверзибилни зголемувања на серумските концентрации на литиум и токсичност биле пријавени при истовремена администрација на литиум со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим или ангиотензин II рецепторни блокатори, вклучително и со валсартан. Доколку комбинацијата се покаже неопходна, се препорачува внимателно следење на серумските нивоа на литиум. Доколку се користи и диуретик, ризикот од токсичност на литиум може дополнително да се зголеми.

Диуретици што штедат калиум, додатоци на калиум, замени за соли кои содржат калиум и други супстанции кои можат да го зголемат нивото на калиум:

Доколку се смета дека е неопходна употребата на лек кој влијае на нивоата на калиум во комбинација со валсартан, се препорачува следење на нивоата на калиум во плазмата.

Истовремена употреба за која што е потребна претпазливост

Нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина > 3 g/ден) и неселективни НСАИЛ:

Кога ангиотензин II рецепторните блокатори се администрираат истовремено со НСАИЛ, може да дојде до слабеење на антихипертензивното дејство. Понатаму, истовремената употреба на ангиотензин II рецепторни блокатори и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција и зголемување на серумскиот калиум. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на третманот, како и соодветна хидратација на пациентот.



Транспортери:

In vitro податоците покажуваат дека валсартан е супстрат на транспортерот за хепатално преземање OATP1B1/OATP1B3 и транспортерот за хепатален ефлукс MRP2. Клиничката важност на овој наод не е позната. Истовремената администрација на инхибитори на транспортерот за преземање (на пр. рифампин, циклоспорин) или на транспортерот за ефлукс (на пр. ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсартан. Потребна е соодветна претпазливост кога започнувате или завршувате истовремен третман со такви лекови.

Други:

Во студиите за интеракции на лекот со валсартан, не биле пронајдени интеракции од клиничко значење со валсартан или некоја од следниве супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид.

Поврзани со индапамид

Комбинации што не се препорачуваат

Литиум:

Зголемен литиум во плазмата со знаци на предозирање, како со диета без сол (намалена уринарна екскреција на литиум). Меѓутоа, доколку е неопходна употреба на диуретици, потребно е внимателно следење на литиумот во плазмата и прилагодување на дозата.

Комбинации за коишто е потребна претпазливост при употребата

Лекови кои предизвикуваат Torsades de pointes:

- антиаритмици од класа Ia (кинидин, хидрохинидин, дисопирамид),
- антиаритмици од класа III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- некои антипсихотици: фенотијазини (хлорпромазин, цијамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин),
- бензамиди (амисулприд, сулпирид, султоприд, тијаприд),
- бутирофенони (дроперидол, халоперидол),
- други: бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, винкамин IV.

Зголемен ризик од вентрикуларни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалемијата е ризик фактор). Следете ја хипокалемијата и извршете корекција доколку е потребно, пред да ја воведете оваа комбинација. Клинички, мониторинг на плазматски електролити и ЕКГ. Употребувајте супстанции кои не се карактеризираат со предизвикување на *torsades de pointes* во присуство на хипокалемија.

Нестероидни противвоспалителни лекови (системски пат) вклучувајќи COX-2 селективни инхибитори, високи дози салицилна киселина (≥ 3 g/ден):

Можно намалување на антихипертензивното дејство на индапамид. Ризик од акутна бубрежна инсуфициенција кај дехидрирани пациенти (намалена гломеруларна филтрација). Пациентот треба да се хидрира; Следење на бубрежната функција на почетокот на третманот.

Инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (АКЕ):

Ризик од ненадејна хипотензија и/или акутна бубрежна инсуфициенција кога третманот со АКЕ се започнува во присуство на претходно постоечко осиромашување на натриумот (особено кај пациенти со стеноза на реналната артерија).

При хипертензија, кога претходниот третман со диуретици може да предизвикал деплеција на натриумот, потребно е:

- или да се прекине диуретикот 3 дена пред почетокот на третманот со АКЕ инхибитор и да се рестартира хипокалемичен диуретик доколку е потребно;
- или да се даваат ниски почетни дози на АКЕ инхибиторот и постепено да се зголемува дозата.



При конгестивна срцева слабост, треба да се започне со многу мала доза на АКЕ инхибитор, евентуално по намалување на дозата на истовремениот хипокалемичен диуретик.

Во сите случаи, треба да се следи бубрежната функција (плазматски креатинин) во текот на првите недели од третманот со АКЕ инхибиторот.

Други соединенија кои предизвикуваат хипокалемија: амфотерицин Б (IV), глуко и минерало кортикоиди (системски пат), тетракосактид, стимулативни лаксативи. Зголемен ризик од хипокалемија (адитивно дејство). Следење на плазматскиот калиум и негова корекција доколку е потребно. Посебно мора да се има предвид во случај на истовремен третман со дигиталис. Користете нестимулативни лаксативи.

Баклофен:

Зголемено антихипертензивно дејство.

Хидрирајте го пациентот; следење на бубрежната функција на почетокот на третманот.

Препарати на дигиталис:

Хипокалемија и/или хипомагнеземија предиспонираат за токсичните дејства на дигиталис.

Следење на плазматскиот калиум, магнезиум и ЕКГ и, доколку е потребно, прилагодување на третманот.

Комбинации за коишто е потребна посебна претпазливост

Алопуринол

Истовремениот третман со индапамид може да ја зголеми инциденцата на хиперсензитивни реакции на алопуринол.

Комбинации кои треба да се имаат предвид

Диуретици што штетат калиум (амилорид, спиронолактон, триамтерен):

Иако рационалните комбинации се корисни кај некои пациенти, сепак може да се појави хипокалемија или хиперкалемија (особено кај пациенти со бубрежна инсуфициенција или дијабетес). Плазматскиот калиум и ЕКГ треба да се следат и, доколку е потребно, да се ревидира третманот.

Метформин:

Зголемен ризик од млечна ацидоза индуцирана од метформин поради можноста за функционална бубрежна инсуфициенција поврзана со диуретици и поконкретно со диуретици на петелка. Немојте да користите метформин кога плазматскиот креатинин е поголем од 15 mg/l (135 μ mol/l) кај мажи и 12 mg/l (110 μ mol/l) кај жени.

Јодирани контрастни средства:

Во присуство на дехидрација предизвикана од диуретици, постои зголемен ризик од акутна бубрежна инсуфициенција, особено кога се користат големи дози на јодирани контрастни средства.

Рехидратација пред давање на јодирано соединение.

Антидепресиви слични на имипрамин, невролептици:

Антихипертензивното дејство и зголемениот ризик од ортостатска хипотензија се зголемени (адитивно дејство).

Калциум (соли):

Ризик од хиперкалцемија како резултат на намалена уринарна елиминација на калциум.

Циклоспорин, такролимус:

Ризик од зголемен плазматски креатинин без било каква промена во циркулирачките нивоа на циклоспорин, дури и во отсуство на деплеција на вода/натриум.



Кортикостероиди, тетракосактид (системски пат):

Намалено антихипертензивно дејство (задршка на вода/натриум поради кортикостероидите).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецепторни блокатори (ARB) не се препорачува во текот на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на ARB е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста не се убедливи; сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторни антагонисти, слични ризици може да постојат и за оваа класа на лекови. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторните антагонисти не се смета за есенцијална, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани коишто имаат утврден безбедносен профил за употреба во бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, третманот со ангиотензин II рецепторните антагонисти треба веднаш да се прекине и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти во текот на вториот и третиот триместар предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена бубрежна функција, олигохидрамнион, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија); Погледнете исто така во точка 5.3 „Предклинички податоци за сигурноста“.

Доколку дојде до изложеност на ангиотензин II рецепторни антагонисти од вториот триместар од бременоста, се препорачува ехо проверка на бубрежната функција и черепот.

Доенчињата чиито мајки земале ангиотензин II рецепторни антагонисти треба внимателно да се следат за појавата на хипотензија (погледнете во точките 4.3. и 4.4.).

Нема доволно или има само ограничена количина на податоци (помалку од 300 исходи од бременост) за употребата на индапамид кај бремени жени. Долготрајната изложеност на тијазид во текот на третиот триместар од бременоста може да го намали плазматскиот волумен на мајката, како и утероплацентарниот проток на крв, што може да предизвика фето-плацентарна исхемија и ретардација на растот.

Студиите кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (погледнете во точка 5.3).

Доење

Лекот Валомино не треба да се користи за време на доењето.

Поради тоа што нема достапни информации во врска со употребата на валсартан за време на доењето, валсартан не се препорачува и се претпочитаат алтернативни третмани со подобро воспоставени безбедносни профили за време на доењето, особено додека доите новороденче или недоносено новороденче.

Нема доволно информации за излучувањето на индапамид/метаболитите во матичното млеко. Може да се појави преосетливост на лековите добиени од сулфонамид и хипокалемија. Не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата.



Индапамид е тесно поврзан со тијазидните диуретици коишто за време на доењето биле поврзани со намалување или дури и супресија на лактацијата на млекото.

Плодност

Валсартан немал несакани дејства врз репродуктивните перформанси на мажјаци или женки стаорци при перорални дози до 200 mg/kg/ден. Оваа доза е 6 пати поголема од максималната препорачана доза за луѓето врз основа на mg/m² (пресметките претпоставуваат перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Во студиите за репродуктивна токсичност не било утврдено несакано дејство врз плодноста кај женките и мажјациите стаорци (погледнете во точка 5.3). Не се очекуваат ефекти врз човечката плодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Валсартан/индапамид може да предизвикаат различни реакции во врска со намалувањето на крвниот притисок во поединечни случаи, особено на почетокот на третманот. Кога возите возила или ракувате со машини, треба да се има предвид дека може да се појави зашеметеност или замор.

4.8 Несакани дејства

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Резиме на безбедносниот профил

Во контролираните клинички студии со валсартан кај возрасни пациенти со хипертензија, вкупната инциденца на несакани реакции (ADR) била споредлива со плацебо и е во согласност со фармакологијата на валсартан. Се чини дека инциденцата на ADR не е поврзана со дозата или времетраењето на третманот и исто така не била утврдена поврзаност со полот, возраста или расата. Несаканите реакции што биле пријавени од клиничките студии со валсартан, постмаркетиншкото искуство и лабораториските наоди се наведени подолу според класата на системи на органи.

Најчесто пријавените несакани дејства при третманот со индапамид се хипокалемија, реакции на преосетливост, главно дерматолошки, кај испитаници со предиспозиција за алергиски и астматични реакции и макулопапуларен осип. Поголемиот дел од несаканите реакции што се однесуваат на клинички или лабораториски параметри се зависни од дозата.

Табеларен преглед на несакани реакции

Во рамките на секоја категорија на фреквенција, несаканите реакции се дадени почнувајќи од најсериозната.

MedDRA Класа на системи на органи	Несакани дејства	Валсартан	Индапамид
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Агранулоцитоза	—	Многу ретки
	Апластична анемија	—	Многу ретки
	Хемолитична анемија	—	Многу ретки
	Леукопенија	—	Многу ретки
	Тромбоцитопенија	Непознати	Многу ретки
	Намалување на хемоглобин,	Непознати	—

	намалување на хематокрит, неутропенија		
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>	Преосетливост вклучувајќи серумска болест	Непознати	—
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>	Хиперкалцемија	—	Многу ретки
	Хипокалемија (погледнете во точка 4.4)	—	Чести
	Хипонатремија (погледнете во точка 4.4)	Непознати	Помалку чести
	Хипохлоремија	—	Ретки
	Хипомагнезимија	—	Ретки
	Зголемување на серумскиот калиум	Непознати	—
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	Вертиго	Помалку чести	Ретки
	Главоболка	—	Ретки
	Парестезија	—	Ретки
	Синкопа	—	Непознати
<i>Нарушувања на очите</i>	Миопија	—	Непознати
	Заматен вид	—	Непознати
	Нарушување на видот	—	Непознати
	Акутен глауком со затворен агол	—	Непознати
	Хориоиден излив	—	Непознати
<i>Кардијални нарушувања</i>	Аритмија	—	Многу ретки
	Torsade de pointes (потенцијално фатално) (погледнете во точките 4.4 и 4.5)	—	Непознати
<i>Васкуларни нарушувања</i>	Хипотензија	—	Многу ретки
	Васкулитис	Непознати	—
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	Кашлица	Помалку чести	—
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Повраќање	—	Помалку чести
	Гадење	—	Ретки
	Запек	—	Ретки
	Сува уста	—	Ретки
	Панкреатитис	—	Многу ретки
	Стомачна болка	Помалку чести	—
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	Покачување на вредностите на тестовите за функцијата на црниот дроб, вклучително и зголемување на серумскиот билирубин	Непознати	—
	Абнормална функција на црниот дроб	—	Многу ретки
	Можност за почеток на хепатална енцефалопатија во случај на хепатална инсуфициенција (погледнете во точките 4.3 и 4.4)	—	Непознати
	Хепатитис	—	Непознати
<i>Нарушувања на кожата и</i>	Реакции на преосетливост	—	Чести

поткожното ткиво	Макулопапуларен исип	—	Чести
	Пурпура	—	Помалку чести
	Ангиедем	Непознати	Многу ретки
	Уртикарија	—	Многу ретки
	Токсична епидермална некролиза	—	Многу ретки
	Стивенс-Џонсонов синдром	—	Многу ретки
	Можно влошување на веќе постоечкиот акутен дисеминиран лупус еритематозус	—	Непознати
	Реакции на фотосензитивност (погледнете во точка 4.4)	—	Непознати
	Булозен дерматитис, Осип, Пруритус	Непознати	—
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	Миалгија	Непознати	—
Ренални и уринарни нарушувања	Ренална инсуфициенција	Непознати	Многу ретки
	Покачување на серумскиот креатинин	Непознати	—
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	Ерекtilна дисфункција	—	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Замор	Помалку чести	Ретки
Испитувања	Продолжен QT на електрокардиограм (погледнете во точките 4.4 и 4.5)	—	Непознати
	Зголемена гликоза во крвта (погледнете во точка 4.4)	—	Непознати
	Зголемена урична киселина во крвта (погледнете во точка 4.4)	—	Непознати
	Зголемено ниво на ензими на црниот дроб	—	Непознати

Опис на поедини несакани реакции

За време на студиите од фаза II и III во коишто биле споредувани индапамид 1,5 mg и 2,5 mg, анализата на калиум во плазмата покажала дозно-зависно дејство на индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазматски калиум <3,4 mmol/l бил забележан кај 10% од пациентите и <3,2 mmol/l кај 4% од пациентите по 4 до 6 недели третман. По 12 недели третман, просечниот пад на калиумот во плазмата изнесувал 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазматски калиум <3,4 mmol/l бил забележан кај 25 % од пациентите и <3,2 mmol/l кај 10 % од пациентите по 4 до 6 недели третман. По 12 недели третман, просечниот пад на калиумот во плазмата изнесувал 0,41 mmol/l.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање



Симптоми

Поврзани со валсартан

Предозирањето со валсартан може да резултира со изразена хипотензија, што може да доведе до депресивно ниво на свест, циркулаторен колапс и/или шок.

Поврзани соиндапамид

За индапамид било откриено дека не покажува токсичност до 40 mg, односно 27 пати поголема доза од терапевтската. Знаците на акутно труење имаат форма пред сè на нарушувања на водата/електролитите (хипонатремија, хипокалемија). Клинички, можност за гадење, повраќање, хипотензија, грчеви, вертиго, поспаност, конфузија, полиурија или олигурија можеби до точка на анурија (поради хиповолемија).

Третман

Поврзани со валсартан

Терапевтските мерки зависат од времето на ингестија и видот и сериозноста на симптомите; Стабилизирањето на циркулаторната состојба е од примарна важност.

Ако се појави хипотензија, пациентот треба да се стави во лежечка положба и да се изврши корекција на волуменот на крвта.

За валсартан се смета дека не може да се отстрани со помош на хемодијализа.

Поврзани соиндапамид

Првичните мерки вклучуваат брза елиминација на проголтаната супстанција(и) со гастрична лаважа и/или администрација на активен јаглен, проследено со враќање во нормала на рамнотежата на вода/електролити во специјализиран центар.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: ангиотензин II рецепторни блокатори (ARBs), комбинации, ангиотензин II рецепторни блокатори (ARBs) и диуретици, АТС код: C09DA03.

Валсартан

Механизам на дејство

Валсартан е перорално активен, потентен и специфичен блокатор на ангиотензин II рецепторот (Ang II). Дејствува селективно за AT₁ подтипот на рецептори, кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II. Зголемените плазматски нивоа на Ang II по блокадата на AT₁ рецепторот со валсартан може да го стимулира деблокираниот AT₂ рецептор, кој се чини дека го балансира ефектот на AT₁ рецепторот. Валсартан не покажува никаква делумна агонистичка активност за AT₁ рецепторот и има многу (околу 20.000 пати) поголем афинитет за AT₁ рецепторот отколку за AT₂ рецепторот. Не е познато дека валсартан се врзува или блокира други хормонски рецептори или јонски канали за коишто се знае дека се важни во кардиоваскуларната регулација.

Фармакодинамски ефекти

Валсартан не го инхибира АКЕ (исто така познат како киназа II) кој го претвора Ang I во Ang



II и го разградува брадикининот. Бидејќи нема ефект врз АКЕ и нема потенцирање на брадикининот или супстанцијата P, ангиотензин II рецепторните блокатори веројатно нема да бидат поврзани со кашлање. Во клиничките испитувања каде што валсартан бил споредуван со АКЕ инхибитор, инциденцата на сува кашлица била значително ($P < 0,05$) помала кај пациентите третирани со валсартан отколку кај пациентите третирани со АКЕ инхибитор (2,6% наспроти 7,9% соодветно). Во клиничко испитување на пациенти со историја на сува кашлица за време на терапија со АКЕ инхибитори, 19,5% од испитаниците кои примале валсартан и 19,0% од оние кои примале тиазиден диуретик имале кашлица во споредба со 68,5% од оние кои биле третирани со АКЕ инхибитор ($P < 0,05$).

Индапамид

Механизам на дејство

Индапамид е сулфонамиден дериват со индолски прстен, фармаколошки поврзан со тиазидните диуретици, кој делува преку инхибиција на реапсорпцијата на натриум во сегментот на кортикално разредување.

Фармакодинамски ефекти

Индапамид ја зголемува уринарната екскреција на натриум и хлориди и, во помала мера, излачувањето на калиум и магнезиум, а со тоа го зголемува излачувањето на урина и има антихипертензивно дејство.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во однос на валсартан

Употребата на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок, без притоа да влијае на стапката на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по употребата на единечна перорална доза, антихипертензивната активност се појавува во рок од 2 часа, а максималното намалување на крвниот притисок се постигнува во рок од 4 до 6 часа. Антихипертензивното дејство трае 24 часа по дозирањето. При повторено дозирање, антихипертензивното дејство е присутно во период од 2 недели и максималното дејство се одржува во период од 4 недели и трае во текот на долготрајната терапија. Кога валсартан се комбинира со хидрохлоротиазид, се постигнува значително дополнително намалување на крвниот притисок.

Наглото прекинување на терапијата со валсартан не било асоцирано со повратна хипертензија или со други несакани клинички настани.

Кај хипертензивните пациенти со дијабетес тип 2 и со микроалбуминурија, докажано е дека валсартан ја намалува уринарната екскреција на албумини. Во студијата MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) било испитувано намалувањето на екскрецијата на албумини во урината (UAE) со валсартан (80-160 mg еднаш дневно) наспроти она со амлодипин (5-10 mg еднаш дневно), кај 332 пациенти со дијабетес тип 2 (средна возраст: 58 години; 265 мажи) со микроалбуминурија (валсартан: 58 $\mu\text{g}/\text{min}$; амлодипин: 55,4 $\mu\text{g}/\text{min}$), со нормален или висок крвен притисок и со зачувана функција на бубрезите (креатинин во крвта $< 120 \mu\text{mol}/\text{l}$). Во 24-тата недела екскрецијата на албумини во урината била намалена ($p < 0,001$) за 42% (-24,2 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -40,4 до -19,1) кај пациентите третирани со валсартан и приближно 3% (-1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$; 95% CI: -5,6 до 14,9) кај пациентите третирани со амлодипин, покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

Во студијата DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) била испитувана ефикасноста на валсартан во намалување на екскрецијата на албумини во урината кај 391 хипертензивен пациент (крвен притисок = 150/88 mmHg), со дијабетес тип 2, со албуминурија (средна вредност = 102 $\mu\text{g}/\text{min}$; 20-700 $\mu\text{g}/\text{min}$) и со зачувана функција на бубрезите (средна вредност на креатинин = 80



$\mu\text{mol/l}$). Пациентите биле рандомизирани на една од трите дози на валсартан (160, 320 и 640 mg/od) и биле третирани во текот на 30 недели. Целта на студијата била да се утврди оптималната доза на валсартан за намалување на екскрецијата на албумини во урината кај пациенти со хипертензија и со дијабетес тип 2. Во 30-тата недела промената во екскрецијата на албумини во урината изразена во проценти била значително намалена за 36% во однос на почетните вредности при терапијата со доза од 160 mg валсартан (95%CI: 22-47%), и за 44% при терапијата со доза од 320 mg валсартан (95%CI: 31-54%). Било заклучено дека дозите на валсартан од 160 до 320 mg довеле до клинички значајно намалување на екскрецијата на албумини во урината кај пациенти со хипертензија и со дијабетес тип 2.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) била испитана употребата на комбинацијата на АКЕ инхибитор со ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест, или со тип 2 дијабетес мелитус, придружена со докази за оштетување на крајни органи. VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значаен корисен ефект врз функцијата на бубрезите и/или кардиоваскуларните исходи и морталитетот, а бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија во споредба со монотерапијата. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

АКЕ инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори поради тоа не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) е студија дизајнирана со цел да се тестира користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ инхибитори или ангиотензин II рецепторни блокатори кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината рано, поради зголемениот ризик од појава на несакани исходи. Појавата на кардиоваскуларната смрт и мозочен удар била почеста кај групата третирана со алискирен отколку кај плацебо групата, и исто така несаканите настани и сериозните несакани настани од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени кај групата третирана со алискирен, отколку кај групата третирана со плацебо.

Во однос на индапамид

Студиите од Фаза II и III со монотерапија покажале антихипертензивно дејство кое трае 24 часа. Тоа било присутно при дозите каде што диуретичното дејство е со благ интензитет.

Антихипертензивната активност на индапамид е поврзана со подобрување на артериската усогласеност и намалување на артериоларниот и вкупниот периферен отпор.

Индапамид ја намалува хипертрофијата на левата комора.

Тијазидите и сродните диуретици имаат плато терапевтско дејство над одредена доза, додека несаканите дејства продолжуваат да се зголемуваат. Дозата не треба да се зголемува доколку третманот не е ефикасен.

Исто така, во краткотрајниот, оној со средно траење и долготрајниот третман кај хипертензивни пациенти се покажало дека индапамид:

- не го нарушува липидниот метаболизам: триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол;



- не го нарушува метаболизмот на јаглени хидрати, дури и кај дијабетични хипертензивни пациенти.

5.2 Фармакокинетика

Валсартан

Апсорпција

По перорална администрација на валсартан како монотерапија, максималните плазматски концентрации на валсартан се постигнуваат во рок од 2 до 4 часа, при користење на таблетите и во рок од 1 до 2 часа при користење на формулацијата на растворот. Средната апсолутна биорасположливост изнесува 23% за таблетите и 39% за растворот. Системската изложеност и максималната плазматска концентрација на валсартан се за приближно 1,7 пати и 2,2 пати повисоки за растворот во споредба со таблетите.

Храната ја намалува изложеноста на валсартан, (мерено преку вредностите на AUC) за приближно 40% и максималната плазматска концентрација (C_{max}) за приближно 50%, иако по приближно 8 часа од дозирањето, плазматската концентрација на валсартан е слична и за групите на коишто им бил администриран по храна и за групите на коишто им бил администриран на гладно. Ова намалување на AUC не е придружено со клинички значајно намалување на терапевтското дејство, па затоа валсартан може да се дава со или без храна.

Дистрибуција

Стабилниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација изнесува приближно 17 литри, што укажува на фактот дека валсартан не се дистрибуира екстензивно во ткивата. Валсартан се врзува во голема мера за плазматските протеини (94-97%), главно за серумските албумини.

Биотрансформација

Валсартан не се биотрансформира во висок процент и само околу 20% од дозата се претвора во метаболити. Хидроксид метаболитот бил идентификуван во ниски концентрации во плазмата (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит е фармаколошки неактивен.

Елиминација

Валсартанот покажува мултиекспоненцијална кинетика на распаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1$ час и $t_{1/2\beta}$ од приближно 9 часа). Валсартанот примарно се елиминира по пат на билијарна екскреција во фецесот (приближно 83% од дозата), и ренално, преку урината (приближно 13% од дозата), главно во форма на непроменет лек. По интравенска администрација, плазматскиот клиренс на валсартан изнесува 2 l/час и неговиот ренален клиренс изнесува 0,62 l/час (приближно 30% од вкупниот клиренс). Полуживотот на валсартан изнесува 6 часа.

Посебни популации

Постари лица

Нешто повисока системска изложеност на валсартан била забележана кај некои постари испитаници отколку кај младите испитаници; Сепак, не се покажало дека тоа има било какво клиничко значење.

Ренално оштетување

Како што се очекува за соединение каде што бубрежниот клиренс сочинува само 30% од вкупниот плазматски клиренс, не била забележана корелација помеѓу бубрежната функција и системската изложеност на валсартан. Поради тоа не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување (креатинин клиренс >10 ml/min). Во моментов нема искуство во однос на безбедната употреба кај пациенти со креатинин клиренс <10 ml/min и пациенти кои подлежат на дијализа, па затоа валсартан треба да се користи со претпазливост кај овие пациенти (погледнете во точките 4.2 и 4.4). Валсартан е во висока мера врзан за



плазматските протеини и веројатно не може да се отстрани со помош на дијализа.

Хепатално оштетување

Приближно 70% од апсорбираната доза се елиминира во жолчката, во суштина во непроменета форма. Валсартан не подлежи на некоја забележителна биотрансформација. Забележано е двојно зголемување на изложеноста (AUC) кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување во споредба со здрави испитаници. Сепак, не била забележана корелација помеѓу концентрацијата на валсартан во плазмата наспроти степенот на хепатална дисфункција. Валсартан не бил испитуван кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (погледнете во точките 4.2, 4.3 и 4.4).

Индапамид

Апсорпција

Ослободената фракција на индапамид брзо и целосно се апсорбира преку гастроинтестиналниот дигестивен тракт. Јадењето малку ја зголемува брзината на апсорпција, но нема влијание врз количината на апсорбиранiot лек. Максималното серумско ниво по единечна доза се јавува приближно 12 часа по ингестијата, повторената администрација ја намалува варијацијата во серумските нивоа помеѓу 2 дози. Постои варијабилност помеѓу различни поединци.

Дистрибуција

Врзувањето на индапамид за плазматските протеини изнесува 79%. Полуживотот на елиминација од плазмата е 14 до 24 часа (средна вредност од 18 часа). Стабилна состојба се постигнува по 7 дена. Повторената администрација не доведува до акумулација.

Елиминација

Елиминацијата на индапамид е во суштина преку урината (70% од дозата) и преку фецесот (22%) во форма на неактивни метаболити.

Посебни популации

Ренално оштетување

Фармакокинетските параметри на индапамид се непроменети кај пациенти со ренална инсуфициенција.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

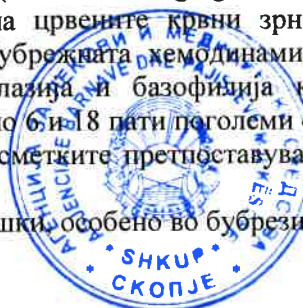
Валсартан

Претклиничките податоци за валсартан не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал.

Кај стаорци, токсични дози на валсартан за мајките (600 mg/kg/ден) во текот на последните денови од бременоста и доењето довеле до помало преживување, помало зголемување на телесната тежина и задоцнет развој (одлепување на школката и отворање на ушниот канал) кај потомството (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорци (600 mg/kg/ден) се приближно 18 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓето врз основа на mg/m² (пресметките претпоставуваат перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Во претклиничките безбедносни студии, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорци предизвикале намалување на параметрите на црвените крвни зрнца (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докази за промени во бубрежната хемодинамика (малку покачена плазматска уреа и ренална тубуларна хиперплазија и базофилија кај мајкаците). Овие дози кај стаорци (200 и 600 mg/kg/ден) се приближно 6 и 18 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓето врз основа на mg/m² (пресметките претпоставуваат перорална доза од 320 mg/ден и пациент со телесна тежина од 60 kg).

Кај мартосетите при слични дози, промените биле слични, иако потешки, особено во бубрезите



каде што промените се развиле до нефропатија која вклучувала зголемена уреа и креатинин. Хипертрофија на бубрежните јукстагломеруларни клетки била забележана и кај двата вида. За сите промени се сметало дека се предизвикани од фармаколошкото дејство на валсартан кој предизвикува продолжена хипотензија, особено кај мармосетите. За терапевтските дози на валсартан кај луѓето, се чини дека хипертрофијата на бубрежните јукстагломеруларни клетки нема никаква важност.

Индапамид

Индапамид е тестиран како негативен во однос на мутагени и канцерогени својства.

Највисоките дози администрирани перорално на различни животински видови (40 до 8000 пати поголеми од терапевтската доза) покажале егзацербација на диуретичните својства на индапамид. Главните симптоми на труење за време на студиите за акутна токсичност со индапамид администриран интравенски или интраперитонеално биле поврзани со фармаколошкото дејство на индапамид, т.е. брадикардија и периферна вазодилатација.

Во студиите за репродуктивна токсичност не била утврдена ембриотоксичност и тератогеност. Плодноста не била нарушена ниту кај мажјаците ниту кај женките стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Слој на валсартан

микрокристална целулоза
кросповидон
безводна колоидна силика
магнезиум стеарат

Слој на индапамид

микрокристална целулоза
манитол
хипромелоза
безводна колоидна силика
магнезиум стеарат
карбомери
жолт железо оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.
За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 таблети со модифицирано ослободување во кутија.

6.6 Упатство за употреба



Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

