

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Valsacombi - Валсакомби 80 mg/12,5 mg филм-обложени таблети
 Valsacombi - Валсакомби 160 mg/12,5 mg филм-обложени таблети
 Valsacombi - Валсакомби 160 mg/25 mg филм-обложени таблети
 Valsacombi - Валсакомби 320 mg/12,5 mg филм-обложени таблети
 Valsacombi - Валсакомби 320 mg/25 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Валсакомби филм-обложени таблети 80 mg/12,5 mg
 Секоја филм-обложена таблета содржи 80 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Валсакомби филм-обложени таблети 160 mg/12,5 mg
 Секоја филм-обложена таблета содржи 160 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Валсакомби филм-обложени таблети 160 mg/25 mg
 Секоја филм-обложена таблета содржи 160 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Валсакомби филм-обложени таблети 320 mg/12,5 mg
 Секоја филм-обложена таблета содржи 320 mg валсартан и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Валсакомби филм-обложени таблети 320 mg/25 mg
 Секоја филм-обложена таблета содржи 320 mg валсартан и 25 mg хидрохлоротиазид.

Екципиенси:
 80 mg/12,5 mg
 Една таблета содржи 16,27 mg лактоза.

160 mg/12,5 mg
 Една таблета содржи 44,41 mg лактоза.

160 mg/25 mg
 Една таблета содржи 32,54 mg лактоза.

320 mg/12,5 mg
 Една таблета содржи 100,70 mg лактоза.

320 mg/25 mg
 Една таблета содржи 88,83 mg лактоза.

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.
 80 mg/12,5 mg: филм-обложениите таблети се розеви, овални, биконвексни.
 160 mg/12,5 mg: филм-обложениите таблети се црвено кафени, овални, биконвексни.
 160 mg/25 mg: филм-обложениите таблети се светло-кафени, овални, биконвексни.
 320 mg/12,5 mg: филм-обложениите таблети се розеви, овални, биконвексни.



Field Code Changed

Field Code Changed

Eu

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

320 mg/25 mg: филм-обложените таблети се бледо жолти, овални, биконвексни, со разделна линија од едната страна. Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни.

Валсакомби фиксно-дозната комбинација е индицирана кај пациенти чиј крвен притисок не може да се контролира соодветно при монотерапија со валсартан или хидрохлоротиазид.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Препорачаната доза на лекот Валсакомби од 80 mg/12,5 mg е една филм-обложена таблета еднаш дневно.

Препорачаната доза на лекот Валсакомби од 160 mg/12,5 mg е една филм-обложена таблета еднаш дневно.

Препорачаната доза на лекот Валсакомби од 160 mg/25 mg е една филм-обложена таблета еднаш дневно.

Препорачаната доза на лекот Валсакомби од 320 mg/12,5 mg е една филм-обложена таблета еднаш дневно.

Препорачаната доза на лекот Валсакомби од 320 mg/25 mg е една филм-обложена таблета еднаш дневно.

Се препорачува прилагодување на дозата со индивидуалните компоненти. Кај секој случај одделно, треба да се следи зголемувањето на дозата со индивидуалните компоненти кон следната доза со цел да се намали ризикот од хипотензија и други несакани дејства.

Кога е тоа клинички соодветно, може да се примени директна промена од монотерапија кон фиксно-дозна комбинација кај пациенти чиј крвен притисок не може да се контролира соодветно при монотерапија со валсартан или хидрохлоротиазид, доколку се запазува препорачаниот редослед на прилагодување на дозата кон индивидуалните компоненти.

Клиничката реакција на лекот Валсакомби треба да се оценува по почетокот на терапијата и доколку крвниот притисок и понатаму не може да се контролира соодветно, дозата може да се зголеми со зголемување на една од компонентите до максимална доза на валсартан / хидрохлоротиазид од 320 mg/25 mg.

Антихипертензивното дејство е значително присутно по временски период од 2 недели.

Кај повеќето пациенти, максималните дејства се забележани во рок од 4 недели.

Меѓутоа, кај некои пациенти, може да бидат потребни 4-8 недели терапија. Ова треба да се земе во предвид во текот на прилагодување на дозата.

Доколку по 8 недели не се забележува релевантно дополнително дејство кај лекот Валсакомби од 320 mg/25 mg, треба да се земе во предвид терапија со додавање или замена со други антихипертензивни лекови (погледнете во точките 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Начин на администрација

Валсакомби може да се земе со или без храна и треба да се зема со вода.



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Дополнителни информации кај посебни популации

Пациенти со ренални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (стапка на гломеруларна филтрација (GFR) ≥ 30 ml/min). Поради хидрохлоротиазид компонентата, Валсакомби е контраиндициран кај пациенти со тешко ренално оштетување (GFR <30 ml/min) и анурија (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти со хепатални нарушувања

Кај пациенти со блага до умерени хепатални нарушувања без холестаза, дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg (погледнете во точка 4.4). Не е потребно прилагодување на дозата на хидрохлоротиазид кај пациенти со блага до умерено хепатално оштетување. Поради валсартан компонентата, Валсакомби е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување или со билијарна цироза и холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2).

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Педијатриска популација

Валсакомби не се препорачува за употреба кај деца до 18 годишна возраст, поради недостаток на податоци за безбедноста и ефикасноста.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на активните супстанции, на други лекови кои имаат слична структура со деривати на сулфонамиди или на било кој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Второ и трето тромесечје од бременоста (точки 4.4 и 4.6).
- Тешко хепатално нарушување, билијарна цироза и холестаза.
- Тешко ренално нарушување (креатинин клиренс <30 ml/min), анурија.
- Рефракторна хипокалемија, хипонатремија, хиперкалемија и симптоматска хиперурикемија.
- Истовремена употреба на Валсакамби со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално оштетување (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Електролитски промени во серумот

Валсартан

Не се препорачува истовремена употреба со суплемементи на калиум, диуретици кои штетат калиум, супститути на сол кои содржат калиум или други средства кои може да го зголемат нивото на калиум (хепарин, итн). Се порепорачува следење на нивото на калиум.

Хидрохлоротиазид

Пријавени се случаи на хипокалемија при терапија со тиазидни диуретици вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот. Се препорачува често следење на нивото на калиум во серумот. Терапијата со тиазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, е поврзана со хипонатремија и хипохлоремична алкалоза. Тијазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, ја зголемуваат уринарната екскреција на магнезиум, што може да доведе до хипомагнезимија. Екскрецијата на калциумот е намалена со тиазидните диуретици. Ова може да доведе до хиперкалемија.



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Како и кај сите пациенти кои примаат терапија со диуретици, треба да се врши периодично одредување на нивото на електролитите во серумот во соодветни временски интервали.

Пациенти со загуба на натриум и/или течности

Пациентите кои примаат тиазидни диуретици, вклучувајќи го хидрохлоротиазидот, треба да бидат следени поради воочување на клинички знаци на дисбаланс во поглед на течноста или електролитот.

Кај пациенти со голема загуба на натриум и/или течности какви што се оние кои примаат високи дози на диуретици, може да дојде во ретки случаи до симптоматска хипотензија по почетокот на терапијата со валсартан и хидрохлоротиазид. Загубата на натриум и/или течности треба да се корегира пред започнување на терапијата со комбинација на валсартан и хидрохлоротиазид.

Пациенти со тешка хронична срцева слабост или други состојби кои го стимулираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот

Кај пациентите чија ренална функција може да зависи од активност на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (на пример, пациенти со тешка конгестивна срцева слабост), терапијата со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим е поврзана со олигурија и/или прогресивна азотемија и во ретки случаи со акутна ренална инсуфициенција и/или смрт. Евалуација на пациентите со срцева слабост или пост- миокарден инфаркт секогаш треба да содржи проценка на реналната функција. Употребата на комбинација на валсартан и хидрохлоротиазид кај пациенти со тешка хронична срцева слабост не е утврдена.

Оттука не може да се исклучи фактот дека поради инхибиција на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, примената на валсартан и хидрохлоротиазид може да биде поврзана со нарушување на реналната функција. Лекот Валсакомби не треба да се користи кај овие пациенти.

Ренална артериска стеноза

Лекот Валсакомби не треба да се користи за лекување на хипертензија кај пациенти со унилатерална или билатерална ренална артериска стеноза или артериска стеноза на едниот бубрег, затоа што уреата во крвта и креатининот во серумот може да се зголемат кај такви пациенти.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да се лекуваат со лекот Валсакомби затоа што нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран.

Аортна и митрална валвуларна стеноза, хипертрофична опструктивна кардиомиопатија

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

Нарушена ренална функција

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со ренална инсуфициенција со креатинин клиренс ≥ 30 ml / min (погледнете во точка 4.2). Се препорачува периодично следење на нивоата на калиум во серумот, креатининот и мочната киселина при употреба на лекот Валсакомби кај пациенти со нарушена ренална функција.

Трансплантација на бубрег

Моментално не постои искуство на безбедна употреба на лекот Валсакомби кај пациенти кои неодамна биле подложни на трансплантација на бубрег.

Хепатални нарушувања



Field Code Changed
Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Кај пациенти со благи до умерени хепатални нарушувања без холестаза, лекот Валсакомби треба да се користи со претпазливост (погледнете во точки 4.2 и 5.2). Тијазидите треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со хепатални нарушувања или прогресивно заболување на црниот дроб, затоа што мали промени во балансот помеѓу течностите и електролитите може да предизвика хепатална кома.

Историја на ангиоедем

Ангиоедем, заедно со оток на ларинксот и глотисот, предизвикува опструкција на дишните патишта и/или е пријавено отекување на лицето, усните, грлото и/или јазикот кај пациенти кои се лекуваат со валсартан; кај некои од овие пациенти претходно се појавил ангиоедем како резултат на земање други лекови, вклучувајќи ги тука и АКЕ инхибиторите. Лекот Валсакомби треба веднаш да се прекине да им се дава на пациенти кај кои се јавил ангиоедем и лекот Валсакомби не треба да се ре-администрира (погледнете во точка 4.8).

Интестинален ангиоедем

Интестинален ангиоедем е пријавен кај пациенти кои биле на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучително валсартан (погледнете во точка 4.8). Кај овие пациенти било забележано присуство на абдоминална болка, гадење, повраќање и дијареа. Симптомите се повлекуваат по прекин на терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти. Доколку се дијагностицира интестинален ангиоедем, лекот валсартан/хидрохлоротијазид треба да се прекине и треба да се започне со соодветно следење се додека не се повлечат симптомите.

Системски лупус еритематозус

За Тиазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротијазидот, е пријавено дека го влошуваат или го активираат системскиот лупус еритематозус.

Други метаболички нарушувања

Тиазидните диуретици, вклучувајќи го хидрохлоротијазидот, можат да ја сменат толеранцијата на глукоза и да ги зголемат нивоата на холестерол, триглицериди и урична киселина во серумот. Кај пациенти со дијабетес може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулин или на пероралните хипогликемични лекови.

Тиазидите може да ја намалат уринарната екскреција на калциум и да предизвикаат интермитентно и благо зголемување на нивото на калциум во серумот без притоа да предизвикаат нарушувања на метаболизмот на калциумот. Забележаната хиперкалцемија може да биде доказ за постоење на хиперпаратиреоидизам. Треба да се прекине со земање тијазиди сè додека не се извршат тестови за испитување на функцијата на паратироидната жлезда.

Фотосензитивност

Утврдени се случаи на фотосензитивни реакции на тиазидните диуретици (погледнете во точка 4.8). Ако се појават фотосензитивни реакции за време на лекувањето, се препорачува да се прекине лекувањето. Доколку се смета дека е потребна ре-администрација на диуретикот, се препорачува да се заштитат површините кои се изложени на сонце или на вештачко УВ зрачење.

Бременост

Не треба да се започнува терапија со антагонисти на Ангиотензин II рецепторите (АПРА) за време на бременоста. Освен доколку не се смета дека е неопходно продолжување на терапијата со АПРА, на пациентите кои планираат да забременат треба да им се препорачаат други терапии против хипертензија, за кои е утврдено дека се безбедни за употреба при бременост. Кога ќе се потврди бременост, терапијата со АПРА треба веднаш да се прекине, а доколку е тоа соодветно, треба да се започне со некоја друга терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Општо

PI Text092060 2	- Updated:	Page 5 of 24
-----------------	------------	--------------



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Треба да се внимава кај пациенти кои претходно покажале хиперсензитивност на други блокатори на ангиотензин II рецепторите. Реакции на хиперсензитивност на хидрохлоротиазид се почести кај пациенти со алергија и астма.

Хороидална ефузија, акутна миопатија и секундарен глауком од затворен агол Хидрохлоротиазидот, кој е сулфонамид, е поврзан со идиосинкратска реакција која резултира со хороидална ефузија со оштетување на видното поле, акутна минлива миопија и акутен глауком од затворен агол. Симптомите вклучуваат акутна појава на намалена острина на видот или окуларна болка и обично се јавуваат во рок од неколку часа до недела дена од започнувањето на терапијата. Доколку не се лекува акутниот глауком од затворен агол, може да дојде до трајно губење на видот.

Треба веднаш да се прекине со примарната терапија со хидрохлоротиазид. Можеби ќе биде потребен медицински или хируршки третман доколку интраокуларниот притисок не може да се контролира соодветно. Фактори на ризик за јавување на акутен глауком од затворен агол може да бидат историја на алергија на сулфонамид или на пеницилин.

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

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемуваат ризикот од хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (заедно со акутна ренална инсуфициенција). Затоа не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Доколку се смета дека е апсолутно неопходна терапија со двојна блокада, таа треба да биде само под надзор на специјалист и со често надгледување на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Не-меланомски карцином на кожа

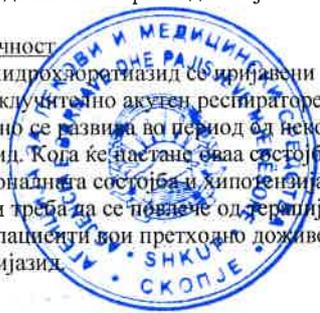
Во две епидемиолошки студии базирани на Данскиот Национален Регистар за Карцином забележан е зголемен ризик за појава на не-меланомски карцином на кожа (NMSC) [карцином на базални клетки (BCC) и карцином на сквамозни клетки (SCC)] при зголемена експозиција на кумулативна доза на хидрохлоротиазид (HCTZ). Фотосензитивните дејства на HCTZ може да делуваат како можен механизам за NMSC.

Пациентите кои земаат HCTZ треба да бидат информирани за ризикот од NMSC и да се советуваат редовно да ја проверуваат кожата за било какви нови лезии и веднаш да пријават било каква сомнителна лезија на кожата. Можни превентивни мерки како што се: лимитирана експозиција на сончева светлина и на UV зраци, и во случај на експозиција, пациентите треба да се советуваат за соодветна заштита со цел да се доведе на минимум ризикот за карцином на кожата. Сомнителните лезии на кожата треба веднаш да се испитаат и потенцијално да вклучат и хистолошки испитувања на биопсии. Употребата на HCTZ можеби треба исто така да се преиспита кај пациенти кои доживеале претходна појава на NMSC (погледнете во точка 4.8).

Акутна респираторна токсичност

Многу ретко по земање на хидрохлоротиазид се пријавени сериозни случаи на акутна респираторна токсичност, вклучително акутен респираторен дистрес синдром (ARDS).

Пулмонален едем кој типично се развива во период од неколку минути до неколку часови по земање на хидрохлоротиазид. Кога ќе настане оваа состојба, симптомите вклучуваат диспнеа, треска, влошување на пулмоналната состојба и хипотензија. Доколку се сомневате на дијагноза на ARDS, лекот Валсакомби треба да се повлече од терапија и да се даде соодветна алтернативна терапија. Кај пациенти кои претходно доживеале ARDS, не треба да се администрира хидрохлоротиазид.



1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Лекот Валсакомби содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на интолеранција кон галактоза, недостаток на Ларп лактаза или глюкоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Интеракции поврзани со валсартан и хидрохлоротиазид

Не се препорачува истовремената употреба

Литиум

При истовремена употреба на АКЕ инхибитори и тиазиди, вклучувајќи го хидрохлоротиазид, беше забележано реверзибилно зголемување на концентрацијата на литиум во серумот и токсичност. Поради недостаток на искуство од истовремена употреба на валсартан и литиум, оваа комбинација не се препорачува. Доколку комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на ниво на литиум во серумот.

Истовремената употреба која бара претпазливост

Други антихипертензивни лекови

Комбинација на валсартан и хидрохлоротиазид може да го зголеми дејството на други лекови со антихипертензивни својства (на пример, гванетидин, метилдопа, вазодилатори, АКЕ инхибитори (ACEI), Антагонисти на Ангиотензин II рецепторите (ARB), бета блокатори, блокатори на калциумовите канали и инхибитори на преземање на допамин (DRI).

Пресорни амини (на пример, норадреналин, адреналин)

Можна е намалена реакција на пресорни амини. Клиничкото значење на ова дејство е непознато и недоволно за да ја спречи нивната употреба.

Не-стероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ), вклучувајќи и селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина (> 3 g / дневно), и неселективни НСАИЛ

Кога антагонистите на ангиотензин II рецепторите и хидрохлоротиазидот се администрираат истовремено со НСАИЛ, може да настане намалување на антихипертензивното дејство. Исто така, истовремената употреба на лекот Валсакомби и НСАИЛ може да доведе до зголемен ризик од влошување на бубрежната функција и зголемување на нивото на калиум во серумот. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на терапијата, како и соодветна хидратација на пациентот.

Интеракции поврзани со валсартан

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

Податоците од клиничките испитувања покажа дека двојна блокадата на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен е поврзана со повисока честота на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција) споредено со употреба на еден агенс на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Истовремената употреба која не се препорачува

Диуретици кои штетаат калиум, суплемементи на калиум, супститути на сол кои содржат калиум или други субстанции кои може да го зголемат нивото на калиум

Доколку се смета дека лекот што влијае на нивото на калиум е неопходен во комбинација со валсартан, се препорачува следење на нивото на калиум во плазмата.

Транспортери



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Ин vitro податоците покажуваат дека валсартан е супстрат на транспортерот за хепаталното превземање OATP1B1/OATP1B3 и на транспортерот за хепатален ефлукс MRP2. Клиничкото значење на овој наод не е познато. Ко-администрација на инхибитори на транспортерот на превземање (на пр. рифампинот, циклоспорин) или транспортерот за ефлукс (на пр. Ритонавир) може да ја зголеми системската изложеност на валсартан. Бидете особено внимателни кога започнувате или завршувате со истовремена терапија со овие лекови.

Не постои интеракција

Во студиите за интеракции со валсартан, нема пронајдени интеракции од клиничко значење со валсартан или било која од следниве супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлоротиазид, амлодипин, глибенкламид. Дигоксин и индометацин би можеле да имаат интеракција со хидрохлоротиазидот од Валсакомби (погледнете во интеракциите во однос на хидрохлоротиазид).

Интеракции поврзани со хидрохлоротиазид

Потребна е претпазливост при истовремена употреба

Лекови кои влијаат врз нивото на калиум во серумот

Хипокалемичното дејство на хидрохлоротиазидот може да се зголеми со истовремена употреба на калиуретични диуретици, кортикостероиди, лаксативи, адренокортикотропен хормон (ACTH), амфотерицин, карбенсоксолон, пеницилин Г, салицилна киселина и нејзини деривати. Доколку овие лекови треба да се пропишат со комбинацијата хидрохлоротиазид-валсартан, се препорачува следење на нивото на калиум во плазмата (погледнете во точка 4.4).

Лекови кои би можеле да предизвикаат torsades de pointes (вертикуларна тахикардија)

Поради ризикот од хипокалемија, хидрохлоротиазидот треба да се администрира со претпазливост кога е поврзан со медицински производи кои би можеле да предизвикаат torsades de pointes, особено антиаритмици од Група Ia и Група III и некои антипсихотици.

Лекови кои влијаат врз нивото на натриум во серумот

Хипонатремичното дејство на диуретиците може да се интензивира со истовремена употреба на лекови, како што се антидепресиви, антипсихотици, антиепилептици, итн. Потребна е претпазливост при долгорочна администрација на овие лекови.

Гликозиди на дигиталис

Тијазидно-индуцирана хипокалемија или хипомагнеземија може да се појави како несакано дејство кое го иницира почетокот на дигиталис-индуцирана срцева аритмија (види дел 4.4).

Соли на калциум и витамин Д

Администрација на тиазидни диуретици, вклучувајќи го хидрохлоротиазидот, со витамин Д или со калциумови соли може да доведе до зголемување на нивото на калциум во серумот. Истовремената употреба на тиазидни диуретици со калциумови соли може да предизвика хиперкалцемија кај пациенти кои се предиспонирани за хиперкалцемија (на пример, состојби создадени при хиперпаратиреоидизам, малигни заболувања или состојби зависни од дејството на витамин Д) со зголемување на тубуларна реабсорпција на калциум.

Антидијабетици (перорални лекови и инсулин)

Тиазидите може да ја сменат толеранцијата на глукоза. Може да се прилагоди дозирањето на антидијабетиците.

Метформинот треба да се користи со претпазливост поради ризикот од лактатна ацидоза, предизвикана од можна функционална ренална слабост поврзана со хидрохлоротиазид.

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Бета-блокатори и диазоксид

Истовремена употреба на тиазидни диуретици вклучувајќи го хидрохлоротиазидот со бета-блокатори може да го зголеми ризикот од хипергликемија. Тиазидните диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, можат да го подобрат хипергликемичното дејство на диазоксидот.

Лекови кои се користат во лекувањето на гихт (пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Прилагодување на дозирањето на урикозурични лекови може да биде неопходно затоа што хидрохлоротиазидот може да го покачи нивото на уричната киселина во серумот. Може да биде неопходно зголемување на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Ко-администрацијата на тиазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да ја зголеми зачестеноста на хиперсензитивни реакции на алопуринол.

Антихолинергични лекови и други лекови кои влијаат на гастричен мотилитет

Биорасположивоста на тиазидни диуретици може да се зголеми со антихолинергични лекови (на пример, атропин, бипериден), а тоа е секако поради намалување на гастроинтестиналниот мотилитет и стапката на празнење на стомакот. Спротивно на тоа, се претпоставува дека прокинетиците лекови како што се цисаприд може да ја намалат биорасположивоста на диуретиците од тиазиден тип.

Амантадин

Тиазидите, вклучувајќи го хидрохлоротиазидот, може да го зголемат ризикот од несакани дејства предизвикани од амантадин.

Јонска размена на смоли

Апсорпцијата на тиазидни диуретици, вклучувајќи го хидрохлоротиазидот, се намалува со холестирамин или колестипол. Ова може да доведе до суб-терапевтски дејства на тиазидните диуретици. Сепак, интеракцијата потенцијално ќе се минимизира со дозирање на хидрохлоротиазидот и смолата во одредени временски интервали, така што хидрохлоротиазидот ќе се дава најмалку 4 часа пред или 4-6 часа по давањето на смолите.

Цитотоксични лекови

Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да ја намалат реналната екскреција на цитотоксични лекови (на пример циклофосфамид, метотрексат) и да ги потенцираат нивните мислосупресивни дејства.

Не-деполаризирачки скелетно мускулни релаксанти (на пр. тубокурарин)

Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, го потенцираат дејството на релаксанти на скелетната мускулатура како на пример. дериватите на кураре.

Циклоспорин

Истовремената терапија со циклоспорин може да го зголеми ризикот од хиперурикемија и компликации од видот на костоболка (гихт).

Алкохол, барбитурати или наркотици

Истовремена употреба на тиазидни диуретици со супстанции кои исто така имаат дејство на намалување на крвниот притисок (на пример, со намалување на активноста на симпатичниот централен нервен систем или директната вазодилатација) може да доведе до ортостатската хипотензија.

Метилдопа



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Постојат изолирани случаи на хемолитична анемија кај пациенти кои примаат истовремена терапија со метилдопа и хидрохлоротиазид.

Контрастно средство кое содржи јод

Во случај на дехидрирање предизвикано од диуретици, постои зголемен ризик од акутна бубрежна инсуфициенција, особено со високи дози на производи кои содржат јод. Пациентите треба да се рехидрираат пред администрација.

4.6 Бременост и доење

Бременост:

Валсартан

Не се препорачува употреба на Антагонисти на Ангиотензин II Рецепторите (AIIIRA) во тек на првото тромесечје од бременоста (погледнете во точка 4.4.). Контраиндицирана е употребата на AIIIRA во тек на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4.).

Епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност по изложување на АКЕ инхибитори во првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок. Сепак, не може да се исклучи благо зголемување на ризикот. Во одсуство на контролирани епидемиолошки податоци за ризикот од Антагонисти на Ангиотензин II Рецепторите (AIIIRA), се смета дека сличен ризик може да постои и кај оваа група на лекови. Освен кога продолжување на терапијата со AIIIRA се смета за неопходно, на пациентите кои планираат бременост треба да им се преопрачаат други антихипертензивни третмани кои имаат утврдена безбедност при употреба за време на бременост. Кога ќе се утврди бременост, терапијата со AIIIRA треба веднаш да се прекине и да се започне со друга соодветна терапија.

Познато е дека изложувањето на терапија со AIIIRA во времето на второто и третото тромесечје предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3).

Доколку дојде до изложување на AIIIRA од второто тромесечје од бременоста, се препорачува проверка на бубрежната функција и черепот со ултразвук. Потребно е внимателно следење на бебињата чии мајки земале AIIIRA заради хипотензија (погледнете ги точките 4.3 и 4.4.).

Хидрохлоротиазид

Постои ограничено искуство во поглед на хидрохлоротиазидот за време на бременоста, особено за време на првото тромесечје. Студиите направени на животни не се доволни. Хидрохлоротиазидот ја поминува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејството на хидрохлоротиазидот, неговата употреба во текот на второто и третото тромесечје од бременоста може да ја намали фето-плацентарната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални дејства како иктерус, нарушување на електролитниот баланс и тромбоцитопенија.

Доење:

Не се достапни информации за употребата на валсартан за време на доење. Хидрохлоротиазидот се излучува во мајчиното млеко. Затоа не се препорачува употреба на Валсакомби за време на доењето и се препорачуваат други терапии со подобро утврдени



Field Code Changed
Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

безбедносни профили при доење, особено при доење на новороденче или предвремено родено бебе.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието на фиксно дозната комбинација валсартин-хидрохлоротиазид врз способноста за возење и ракување со машини. При возење или ракување со машини, треба да се има во предвид дека повремено е можна појава на зашеметеност или замор.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои се забележани во клиничките студии и лабораториските наоди, кои почесто се случуваат со фиксно дозната комбинација на валсартан и хидрохлоротиазид наспроти плацебо, а исто така и индивидуалните постмаркетиншки извештаи, се прикажани подолу според групи на системи на органи. Несакани дејства за кои е познато дека се јавуваат кај секоја поединечно дадена компонента, но кои не се забележани во клиничките испитувања, може да се јават за време на терапијата со валсартан/хидрохлоротиазид.

Несаканите дејства на лекот се наведени по редослед на честота на случување, многу честите се дадени како први, а редоследот е следен: 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 $<1/1000$); многу ретки ($<1/10,000$), непознати (не може да се утврдат од достапните податоци). Во рамките на секоја од групите поделени по честота на случување, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

Табела 1. Честота на случувања на несакани дејства кај валсартан / хидрохлоротиазид

Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
помалку чести	Дехидратација
Нарушувања на нервниот систем	
многу ретки	Вртоглавица
помалку чести	Парестезија
непознати	Синкопа
Нарушувања на видот	
помалку чести	заматен вид
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	Тинитус
Васкуларни нарушувања	
помалку чести	Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	Кашлица
непознати	не-кардиоген пулмонален едем
Гастроинтестинални нарушувања	
многу ретки	Дијареа
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
помалку чести	Мијалгија
многу ретки	Артралгија
Ренални и уринарни нарушувања	



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

непознати	нарушена бубрежна функција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
помалку чести	Замор
Испитувања	
непознати	зголемување на урична киселина во серумот, зголемување на билирубин и креатинин во серумот, хипокалемија, хипонатремија, покачување на уреата во крвта, неутропенија

Дополнителни информации за индивидуалните компоненти

Несаканите дејства претходно забележани кај некој од поединечните компоненти можат да бидат и потенцијални несакани дејства при комбинацијата на валсартан и хидрохлоротиазид, дури и ако не се забележани во клиничките студии или за време на постмаркетиншкиот период.

Табела 2. Честота на случувања на несакани дејства кај валсартан

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
непознати	намалување на хемоглобинот, намалување на хематокритот, тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
непознати	други хиперсензитивни / алергиски реакции, вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
непознати	зголемување на калиум во серумот, хипонатремија
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	Вртоглавица
Васкуларни нарушувања	
непознати	Васкулитис
Гастроинтестинални нарушувања	
помалку чести	абдоминална болка
многу ретки	интестинален ангиоедем
Хепато-билијарни нарушувања	
непознати	покачување на вредностите на функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
непознати	ангиоедем, исип, пруритус
Ренални и уринарни нарушувања	
непознати	бубрежна слабост

Табела 3. Честота на случувања на несакани дејства кај хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазидот веќе многу години се препишува во голема мерка, често во дози поголеми од оние што се администрираат кај Валсакомби. Следните несакани дејства биле пријавени кај пациенти лекувани со монотерапија на тиазидни диуретици, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот:



1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Бенигни неоплазми, малигни и неспецифични (вклучително цисти и полипи)	
непознати	Не-меланомски карцином на кожа (карцином на базални клетки и карцином на сквамозни клетки) ¹
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
ретки	тромбоцитопенија понекогаш со пурпура
многу ретки	агранулоцитоза, леукопенија, хемолитичка анемија, инсуфициенција на коскена срж
непознати	апластична анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
многу ретки	хиперсензитивни реакции
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
многу чести	хипокалемија, зголемување на липидите во крвта (претежно при повисоки дози)
чести	хипонатремија, хипомагнезмија, хиперурикемија
ретки	хиперкалцемија, хипергликемија, гликозурија и влошување на метаболна состојба при дијабетес
многу ретки	хипохлоремична алкалоза
Психијатриски нарушувања	
ретки	депресија, нарушувања на спиењето
Нарушувања на нервниот систем	
ретки	главоболка, вртоглавица, парестезија
Нарушувања на видот	
ретки	оштетување на видот
непознати	акутен глауком од затворен агол, хороидална ефузија
Кардијални нарушувања	
ретки	срцеви аритмии
Васкуларни нарушувања	
чести	постурална хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
многу ретки	респираторна болка заедно со пневмонитис и пулмонален едем, акутен респираторен дистрес синдром (ARDS) (погледнете во точка 4.4)
Гастроинтестинални нарушувања	
чести	губиток на апетит, блага мачнина и повраќање
ретки	запек, непријатно чувство во гастроинтестиналниот систем, дијарсеа
многу ретки	панкреатитис
Хепато-билијарни нарушувања	
ретки	интрахепатална холестаза или жолтица
Ренални и уринарни нарушувања	
непознати	бубрежна дисфункција, акутна бубрежна
PI_Text092060_2	- Updated:
Page 13 of 24	



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

	слабост
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
чести	уртикарија и други форми на исип
ретки	фотосензитизација
многу ретки	некротизиращки васкулитис и токсична епидермална некролиза, реакции слични на кожен лупус еритематозус, реактивирање на кожен лупус еритематозус
непознати	еритема мултиформе
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
непознати	пирексиа, астенија
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
непознати	грчење на мускулите
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
чести	импотенција

¹ не-меланомски карцином на кожа: базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошки студии, беше забележана кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу HCTZ и NMSC (погледнете исто така во точка 4.4 и 5.1).

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-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирање со валсартан може да резултира со забележителна хипотензија, што може да доведе до намалено ниво на свесност, циркулаторен колапс и / или шок. Покрај тоа, следните знаци и симптоми може да се јават како резултат на предозирање со хидрохлоротиазидот : гадење, сомноленција, хиповолемија и електролитни нарушувања поврзани со срцеви аритмии и грчеви на мускулите.

Терапија

Терапевтските мерки зависат од времето на ингестија и видот и тежината на симптомите. Стабилизација на циркулаторната состојба е од примарна важност. Доколку се појави хипотензија, пациентот треба да се постави во хоризонтална положба и потребно е итно давање на сол и корекција на волуменот на крвта. Валсартан не може да се отстрани со хемодијализа поради неговото силно врзување со плазмата, додека отстранувањето на хидрохлоротиазидот се постигнува со дијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика



1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Фармакотерапевтска група: антагонисти на ангиотензин II и диуретици, АТС код: C09DA03.

Валсартан / хидрохлоротиазид

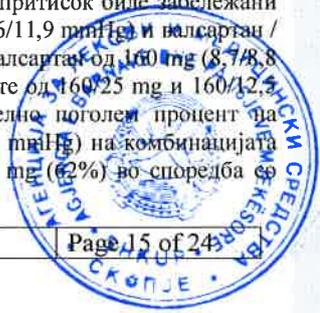
Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти чиј крвен притисок не беше соодветно контролиран со хидрохлоротиазид од 12,5 mg, значително поголеми намалувања на средниот систолен / дијастолен крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид 80/12.5 mg (14,9/11,3 mmHg), во споредба со хидрохлоротиазид од 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) и хидрохлоротиазид од 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен крвен притисок <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 80/12,5 mg (60%) во споредба со хидрохлоротиазид од 12,5 mg (25%) и хидрохлоротиазид од 25 mg (27%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти чиј крвен притисок не беше соодветно контролиран со валсартан 80 mg, значително поголеми намалувања на средниот систолен / дијастолен крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg), во споредба на валсартан од 80 mg (3,9 / 5,1 mmHg) и валсартан од 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен крвен притисок <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан/хидрохлоротиазид од 80/12,5 mg (51%) во споредба со валсартан од 80 mg (36%) и валсартан од 160 mg (37%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана факторијално дизајнирана студија, при споредување на различни комбинации на дози на валсартан / хидрохлоротиазид со нивните соодветни компоненти, значително поголеми намалувања на средната вредност на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg), во споредба со плацебо (1,9/4,1 mmHg) и комбинацијата на хидрохлоротиазид од 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) и валсартан од 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен крвен притисок <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 80/12,5 mg (64%) во споредба со плацебо (29%) и хидрохлоротиазид (41%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти чиј крвен притисок не беше соодветно контролиран со хидрохлоротиазид од 12,5 mg, значително поголеми намалувања на средната вредност на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан/хидрохлоротиазид од 160/12.5 mg (12,4/7.5 mmHg), во споредба со хидрохлоротиазид од 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (КП <140/90 mmHg или СКП намалување ≥ 20 mmHg или ДКП намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата со валсартан/хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (50%) во споредба со хидрохлоротиазид од 25 mg (25%) .

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти чиј крвен притисок не беше соодветно контролиран со валсартан од 160 mg, значително поголеми намалувања на средната вредност на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) во споредба со валсартан од 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата во намалување на крвниот притисок помеѓу дозите од 160/25 mg и 160/12,5 mg, исто така, статистички беше значајна. Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (68%) и од 160 / 12,5 mg (62%) во споредба со валсартан од 160 mg (49%).



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Во двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана факторијално дизајнирана студија, при споредување на различни комбинации на дози на валсартан / хидрохлоротиазид со нивните соодветни компоненти, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (17,8 / 13,5 mmHg) и 160/25 mg (22,5 / 15,3 mmHg), во споредба со плацебо (1,9 / 4,1 mmHg) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид од 25 mg (12,7 / 9,3 mmHg) и валсартан од 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (81%) и валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (76%) во споредба со плацебо (29%) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид од 25 mg (54%), и валсартан од 160 mg (59%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти кај кои нема соодветна реакција на хидрохлоротиазид од 12,5 mg, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинација на валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg), во споредба со хидрохлоротиазид од 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (КП <140/90 mmHg или СКП намалување ≥ 20 mmHg или ДКП намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (50%) во споредба со хидрохлоротиазид од 25 mg (25%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти кај кои нема соодветна реакција на валсартан од 160 mg, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинација на валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) и валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) во споредба со валсартан од 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Разликата во намалување на КП помеѓу дозите од 160/25 mg и 160/12,5 mg, исто така, статистички беше значајна. Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (68%) и 160/12,5 mg (62%) во споредба со валсартан од 160 mg (49%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана факторијално дизајнирана студија, при споредување на различни комбинации на дози на валсартан / хидрохлоротиазид со нивните соодветни компоненти, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (17,8 / 13,5 mmHg) и од 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg), во споредба со плацебо (1,9/4,1 mmHg) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), хидрохлоротиазид од 25 mg (12,7/9,3 mmHg) и валсартан од 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 160/25 mg (81%) и валсартан / хидрохлоротиазид од 160/12,5 mg (76%) во споредба со плацебо (29%) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (41%), хидрохлоротиазид од 25 mg (54%), и валсартан од 160 mg (59%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти кај кои нема соодветна реакција на валсартан од 320 mg, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок биле забележани при комбинација на валсартан/хидрохлоротиазид од 320/25 mg (13,4/10,4 mmHg) и валсартан / хидрохлоротиазид од 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) во споредба со валсартан од 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Разликата во намалување на систолниот крвен притисок помеѓу дозите од 320/25 mg и од 320 / 12,5 mg, исто така, беше статистички значајна. Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 320/25 mg (75%) и од 320/12,5 mg (69%) во споредба со валсартан од 320 mg (53 %).

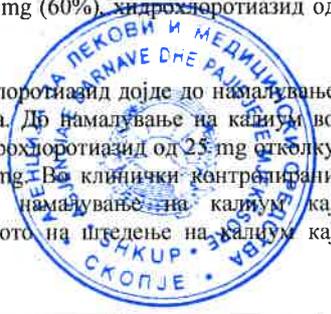
Во двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана факторијално дизајнирана студија, при споредување на различни комбинации на дози на валсартан / хидрохлоротиазид со нивните соодветни компоненти, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок беа забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и од 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg), во споредба со плацебо (7,0/5,9 mmHg) и соодветните монотерапии, односно 12,5 mg хидрохлоротиазид (11,1/9,0 mmHg), хидрохлоротиазид од 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан од 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 320/25 mg (85%) и од 320/12,5 mg (83%) во споредба со плацебо (45%) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид од 25 mg (66%), и валсартан од 320 mg (69%).

Во двојно-слепа, рандомизирана, активно-контролирана студија кај пациенти чиј крвен притисок не беше соодветно контролиран со валсартан од 320 mg, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок беа забележани при комбинација на валсартан / хидрохлоротиазид од 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) и валсартан / хидрохлоротиазид од 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) во споредба со валсартан од 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Разликата во намалување на систолниот крвен притисок помеѓу дозите од 320/25 mg и од 320 / 12,5 mg, исто така, беше статистички значајна. Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 320/25 mg (75%) и од 320/12,5 mg (69%) во споредба со валсартан од 320 mg (53 %).

Во двојно-слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана факторијално дизајнирана студија, при споредување на различни комбинации на дози на валсартан / хидрохлоротиазид со нивните соодветни компоненти, значително поголеми намалувања на средните вредности на систолниот/дијастолниот крвен притисок беа забележани при комбинацијата на валсартан / хидрохлоротиазид од 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) и од 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg), во споредба со плацебо (7,0/5,9 mmHg) и соодветните монотерапии, односно 12,5 mg хидрохлоротиазид (11,1 / 9,0 mmHg), хидрохлоротиазид од 25 mg (14,5/10,8 mmHg) и валсартан од 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Покрај тоа, значително поголем процент на пациенти реагираа (дијастолен КП <90 mmHg или намалување ≥ 10 mmHg) на комбинацијата валсартан / хидрохлоротиазид од 320/25 mg (85%) и од 320/12,5 mg (83%) во споредба со плацебо (45%) и соодветните монотерапии, односно хидрохлоротиазид од 12,5 mg (60%), хидрохлоротиазид од 25 mg (66%), и валсартан од 320 mg (69%).

При клинички контролираните студии на валсартан и хидрохлоротиазид дојде до намалување на калиум во серумот, намалувањето беше зависно од дозата. До намалување на калиум во серумот дојде почесто кај пациенти на кои им беше даден хидрохлоротиазид од 25 mg отколку кај оние на кои им беше даден хидрохлоротиазид од 12,5 mg. Во клинички контролирани студии на валсартан / хидрохлоротиазид, дејството на намалување на калиум кај хидрохлоротиазидот беше намалено како резултат на дејството на штетење на калиум кај валсартанот.



Field Code Changed
Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Корисните дејства на валсартан во комбинација со хидрохлоротиазид врз кардиоваскуларниот морталитет и морбидитет во моментов не се познати.

Епидемиолошките студии покажаа дека долготрајното лекување со хидрохлоротиазид го намалува ризикот од кардиоваскуларен морталитет и морбидитет.

Валсартан

Валсартан е перорално активен и специфичен антагонист на ангиотензин II (Ang II) рецепторите. Тој дејствува селективно на AT₁ рецепторниот подтип, кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II. Зголеменото ниво на Ang II во плазмата по блокада на AT₁ рецепторот со валсартан може да го стимулира неблокираниот AT₂ рецептор, кој врши контра баланс на дејството врз AT₁ рецепторот. Валсартанот нема парцијално агонистичко дејство на AT₁ рецепторот и има многу поголем (приближно 20.000 пати) афинитет за AT₁ рецепторот отколку за AT₂ рецепторот. Не е познато дали валсартанот се врзува или блокира некои други хормонски рецептори или јонски канали за кои е познато дека се важни за кардиоваскуларната регулација.

Валсартан не го инхибира АКЕ (познат како киназа II) кој го конвертира Ang I во Ang II и го разградува брадикининот. Затоа што нема дејство врз АКЕ инхибиторот и нема потенцирање на брадикининот или супстанција P, антагонистите на ангиотензин II не се поврзани со кашлање. При клиничките студии во кои валсартан беше споредуван со некој АКЕ инхибитор, инциденцата на појава на сува кашлица беше значајно (P <0,05) помала кај пациентите лекувани со валсартан отколку кај оние лекувани со АКЕ инхибитор (2,6% наспроти 7,9%). При една клиничка студија кај пациенти со историја на сува кашлица за време на терапијата со АКЕ инхибитор, кашлица беше забележана кај 19,5% од испитуваните лица кои примаа валсартан и кај 19,0% од оние кои примаа тиазиден диуретик во споредба со 68,5% од оние третирани со АКЕ инхибитор (P <0,05).

Администрација на валсартан кај пациенти со хипертензија резултира со намалување на крвниот притисок без влијание врз пулсот. Кај повеќето пациенти, по администрацијата на еднакратна перорална доза, почеток на антихипертензивното дејство настапува за 2 часа, а максимална редукција на крвниот притисок настапува за 4-6 часа. Антихипертензивното дејство опстојува во тек на 24 часа по дозирањето. При повторено дозирање, максимално намалување на крвниот притисок при било која доза генерално се постигнува за 2-4 недели и опстојува во тек на долготрајната терапија. Во комбинација со хидрохлоротиазид, се постигнува значајно дополнително намалување на крвниот притисок.

Наглиот прекин на терапијата со валсартан не беше поврзан со повторна појава на хипертензија или некои други несакани клинички настани.

Кај пациенти со хипертензија и со тип 2 дијабетес и микроалбуминурија, беше утврдено дека валсартан ја намалува уринарната екскреција на албуминот. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) студијата го испитуваше намалувањето на уринарната екскреција на албумин (UAE), со валсартан (80-160 mg еднаш дневно) наспроти амлодипин (5-10 mg еднаш дневно), кај 332 пациенти со тип 2 дијабетес (просечна возраст: 58 години; 265 мажи) со микроалбуминурија (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min, нормален или висок крвен притисок и со зачувана бубрежна функција (креатинин во крвта <120 µmol / l). На 24 недели, UAE беше намалена (p <0,001) за 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 до 19,1) со валсартан и приближно 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: - 5,6 до 14,9) со амлодипин и покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи. Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) студијата понатаму ја испитуваше ефикасноста на валсартан во намалувањето на UAE кај 391 пациенти со хипертензија (КП = 150/88 mmHg) со тип 2 дијабетес, албуминурија (просечно = 102 µg/min; 20-700 µg/min) и зачувана бубрежна функција (просечна вредност на креатинин во серумот = 80 µmol / l). Пациентите беа рандомизирани на една од трите дози на валсартан (160,

Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

320 и 640 mg еднаш дневно) и лекувани во тек на 30 недели. Целта на студијата беше да се утврди оптималната доза на валсартан за намалување на UAE кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес. На 30 недели, процентуалната промена на UAE беше значително намалена за 36% од базната линија со валсартан од 160 mg дневно (95% CI: 22 до 47%) и за 44% со валсартан од 320 mg дневно (95% CI: 31 на 54%) . Беше заклучено дека дозите на валсартан од 160-320 mg предизвикаа клинички значајни намалувања на UAE кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес.

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)) ја испитуваа употребата на комбинацијата на АКЕ-инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET беше студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни и цереброваскуларни болести или тип 2 дијабетес мелитус придружена со докази за оштетување на таргет орган. VA NEPHRON-D беше студија направена кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и нефропатија како резултат на дијабетес.

Овие студии не покажаа дека постои значајно корисно дејство врз реналните и / или кардиоваскуларните резултати и смртноста, додека беше забележано зголемување на ризикот од хиперкалемија, акутна повреда на бубрезите и / или хипотензија, во споредба со монотерапија. Со оглед на сличните фармакодинамички својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокаторите на ангиотензин II рецепторите .

Според тоа, АКЕ-инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Алискирен студија на тип 2 дијабетес со користење на таргентни точки за кардиоваскуларни и бубрежни болести) беше студија направена со цел да се тестира користа од додавање алискирен кон стандардната терапија на АКЕ-инхибитори или блокатори на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со тип 2 дијабетес мелитус и со хронично бубрежно заболување, кардиоваскуларни болести, или и двете. Студијата беше прекината на почетокот, поради зголемиот ризик од несакани исходи. И кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар беа бројно почести во алискирен групата отколку во плацебо групата, а несаканите дејства и многу сериозните несакани дејства (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) почесто се јавуваа во алискирен групата отколку во плацебо групата.

Хидрохлоротиазид

Местото на дејствување на тиазидните диуретици е првенствено во реналните дистални извиткани тубули. Познато е дека во кората на бубрезите има рецептор кој има улога на примарно место за врзување при тиазидното диуретично дејство и инхибиција на транспортот на натриум хлорид во дисталните извиткани тубули. Начинот на дејствувањето на тиазидите е таков што преку инхибиција на $Na^+ Cl^-$ симпортот, тие можеби се натпреваруваат за позиција на Cl^- местото и на тој начин влијаат врз механизмите на реапсорпција на електролити: така директно го зголемуваат излучувањето на натриум хлорид до приближно еднаква мерка и индиректно со ова диуретично дејство го намалуваат волуменот на плазмата, што предизвикува зголемена ренинска активност на плазмата, секреција на алдостерон, загуба на калиум преку урината и намалување на калиум во серумот. Ренин-алдостерон врската е со посредство на ангиотензин II, па со ко-администрација на валсартан, намалувањето на калиум во серумот е помалку изразено, што се забележува при монотерапија со хидрохлоротиазид.

Не-меланомски карцином на кожа: Базирано врз основа на достапните податоци од епидемиолошките студии, забележана е кумулативна дозно-зависна поврзаност помеѓу НСТГ



Field Code Changed
Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

NMSC. Една студија вклучува популација од 71,533 случаи на ВСС и 8,629 случаи на SCC регистрирани при 1,430,833 и 172,462 прегледи на популација, соодветно. Употреба на високи дози на НСТЗ ($\geq 50,000$ mg кумулативно) беше асоцирано со прилагодено OR на 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) за ВСС и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) за SCC. Беше забележан чист кумулативно дозно зависен однос за ВСС и за SCC. Друга студија покажа можна зависност помеѓу карцином на усни (SCC) и изложување на НСТЗ: 633 случаи на карцином на усни беа регистрирани при 63,067 прегледи на популација, користејќи стратегија за земање на примероци со ризик. Кумулативна врска на доза-одговор беше прикажана со прилагоден OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) зголемувајќи се до OR 3,9 (3,0-4,9) за употреба на високи дози (~25,000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за највисоката кумулативна доза (~100,000 mg) (погледнете во точка 4.4).

5.2 Фармакокинетика

Валсартан / хидрохлоротиазид

Системската достапност на хидрохлоротиазид е намалена за приближно 30% во ко-администрација со валсартан. Кинетиката на валсартан не е значително променета при ко-администрација на хидрохлоротиазид. Оваа согледана интеракција нема влијание врз комбинираната употреба на валсартан и хидрохлоротиазид, затоа што контролирани клинички испитувања покажале јасно анти-хипертензивно дејство, поголемо од она постигнато со активната супстанција дадена како сама, или од плацебо дејството.

Валсартан

Апсорпција

По перорална администрација само на валсартан, максимална концентрација на валсартан во плазмата се постигнува за 2 до 4 часа. Просечната апсолутна биорасположивост е 23%. Храната ја намалува изложеноста (измерено преку AUC /површина под кривата линија/) на валсартан за приближно 40% и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) за приближно 50%, иако околу 8 часа по дозирањето, концентрациите на валсартан во плазмата се слични и во групите кои лекот го земале по оброк и во оние кои го земале на гладно. Сепак, ова намалување на AUC не е проследено со клинички значајно намалување на терапевтското дејство и затоа валсартан може да се даде независно од храната.

Дистрибуција

Рамнотежниот волумен на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација е приближно 17 литри, што укажува на тоа дека валсартан не се дистрибуира значајно во ткивата. Валсартан е врзан со серумските протеини во висок процент (94-97%), претежно со серумскиот албумин.

Биотрансформација

Валсартан не се метаболизира во висок степен затоа што само приближно 20% од дозата е забележана во облик на метаболити. Во плазмата беше забележан хидрокси метаболит во ниски концентрации (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит не е фармаколошки активен.

Екскреција

Валсартан има кинетика на мултиекспоненцијално опаѓање ($T_{1/2}$ и $T_{1/2}$ приближно 9 h). Валсартан примарно се елиминира преку фецесот (приближно 83% од дозата) и преку урината (околу 13% од дозата), претежно како непроменет лек. По интравенска администрација, плазма клиренсот на валсартан е приближно 2 l/h и неговиот ренален клиренс е 0,62 l/h (околу 30% од вкупниот клиренс). Полуживотот на валсартан е приближно 6 часа.

Хидрохлоротиазид

Апсорпција



1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Апсорпцијата на хидрохлоротиазидот, по перорална доза, е брза (T_{max} околу 2 h). Зголемувањето на средната AUC е линеарно и дозирањето е пропорционално на терапевтскиот опсег.

Дејството на храна врз апсорпција на хидрохлоротиазид, доколку го има, е со мало клиничко значење. Апсолутната биорасположивост на хидрохлоротиазидот е 70% по перорална администрација.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција е 4-8 l/kg.

Хидрохлоротиазид во циркулацијата се врзува со серумски протеини (40-70%), главно со серумскиот албумин. Хидрохлоротиазидот исто така се акумулира во еритроцитите приближно 3 пати повеќе одколку во плазмата.

Екскреција

Хидрохлоротиазидот се елиминира претежно како непроменет лек.

Хидрохлоротиазидот се елиминира од плазмата со просечен полу-живот од 6 до 15 часа за време на терминална фаза на елиминација. Нема промени во кинетиката на хидрохлоротиазидот по повтореното дозирање и акумулацијата е минимална кога се аплицира еднаш дневно. Повеќе од 95% од апсорбираната доза се излучува како непроменето соединение во урината. Бубрежниот клиренс се состои од пасивна филтрација и активна секреција преку бубрежните тубули.

Посебни популации на пациенти

Постари лица

Малку повисока системска изложеност на валсартан беше забележана кај некои постари пациенти во споредба со помладите пациенти. Сепак, не беше утврдено дека ова има некоја клиничка значајност.

Ограничниот број на податоци укажуваат на тоа дека системскиот клиренс на хидрохлоротиазидот се намалува и кај здравите и кај постари лица со хипертензија во споредба со младите здрави волонтери.

Нарушена бубрежна функција

При препорачана доза на лекот Валсакомби не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со стапка на гломеруларна филтрација (GFR) од 30-70 ml/min.

Кај пациенти со тешко оштетување на бубрезите (GFR <30 ml / min) и пациенти кои се на дијализа, не постојат податоци за лекот Валсакомби. Валсартанот цврсто се врзува за протеините на плазмата и не се отстранува со дијализа, додека клиренсот на хидрохлоротиазидот се постигнува со дијализа.

При бубрежно нарушување, максималното ниво во плазмата и AUC вредностите на хидрохлоротиазидот се зголемуваат и стапката на уринарната екскреција е намалена. Кај пациенти со блага до умерена бубрежна инсуфициенција, забележано е трократно зголемување на AUC вредноста на хидрохлоротиазидот. Кај пациенти со тешко оштетување на бубрезите, забележано е осумкратно зголемување на AUC вредноста. Хидрохлоротиазидот е контраиндициран кај пациенти со тешко ренално оштетување (погледнете во точка 4.3).

Хепатални нарушувања

Во студијата за фармакокинетика, кај пациенти со блага (n=6) до умерена (n=5) хепатална дисфункција, изложеноста на валсартан се зголеми за приближно 2 пати во споредба со здрави волонтери (погледнете во точките 4.2 и 4.4).



Field Code Changed
Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Нема достапни податоци за употреба на валсартан кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (погледнете во точка 4.3). Хепаталната болест не влијае значително врз фармакокинетиката на хидрохлоротиазидот.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Потенцијална токсичност на фиксно-дозната комбинација валсартан и хидрохлоротиазид по перорална администрација беше испитувана кај стаорци и мајмуни во студиите кои трааа и до шест месеци. Немаше наоди кои ја исклучуваат употребата на терапевтски дози кај човекот.

Во студиите на хронична токсичност, промените предизвикани од комбинацијата се најверојатно предизвикани од страна на валсартанот. Токсиколошкиот таргет орган беше бубрегот, реакцијата беше поизразена кај мајмуните отколку кај стаорците. Комбинацијата доведе до оштетување на бубрезите (нефропатија со тубуларна базофилија, покачување на уреа во плазмата, креатинин во плазмата и калиум во серумот, се зголемува волуменот на урината и уринарните електролити од 30 mg/kg/дневно валсартан + 9 mg/kg/дневно хидрохлоротиазид кај стаорците и 10 + 3 mg/kg/дневно кај мајмуните), најверојатно по пат на изменета бубрежна хемодинамика. Овие дози кај стаорците се 0,9 и 3,5 пати повисоки од максимално препорачаната доза за човекот (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². Овие дози кај мајмунот претставуваат 0,3 и 1,2 пати повисоки од максималната препорачана доза за човекот (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². (Пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg/дневно валсартан во комбинација со 25 mg/дневно хидрохлоротиазид и за пациент од 60 килограми).

Високите дози на комбинацијата валсартан и хидрохлоротиазид предизвика пад на индексите на еритроцити (црвени крвни клетки, хемоглобин, хематокрит, од 100 + 31 mg/kg/дневно кај стаорци и 30 + 9 mg/kg/дневно кај мајмуни). Овие дози кај стаорците се 3,0 и 12 пати поголеми од максимално препорачаната доза за човекот (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². Овие дози кај мајмунот се 0,9 и 3,5 пати повисоки од максимално препорачаната доза за човекот (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². (Пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg/дневно валсартан во комбинација со 25 mg/дневно хидрохлоротиазид и за пациент од 60 килограми).

Кај мајмуните, забележано е оштетување во гастричната слузница (од 30 + 9 mg/kg/дневно). Комбинацијата, исто така, предизвика хиперплазија на аферентните артериоли на бубрезите (600 + 188 mg/kg/дневно кај стаорци и од 30 + 9 mg/kg/дневно кај мајмуни). Овие дози кај мајмуните се од 0,9 и 3,5 пати повисоки од максимално препорачаната доза (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². Овие дози кај стаорците се 18 и 73 пати поголеми од максимално препорачаната доза (MRHD) на валсартан и хидрохлоротиазид врз основа на mg/m². (Пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg/дневно валсартан во комбинација со 25 mg/дневно хидрохлоротиазид и за пациент од 60 килограми).

Погоре споменатите дејства се смета дека се должат на фармаколошките дејства на високите дози на валсартан (блокада на ангиотензин II-индуцирана инхибиција на ослободувањето ренин, со стимулирање на клетките кои произведуваат ренин) и исто така, се јавуваат и кај АКЕ инхибиторите. Се смета дека овие наоди немаат никакво значење за употребата на терапевтски дози на валсартан кај луѓето.

Комбинација на валсартан и хидрохлоротиазид не беше тестирана во поглед на мутагеност, оштетувања на хромозомите или канцерогеност, затоа што нема докази за интеракцијата меѓу двете супстанции. Сепак, овие тестови се извршени одделно со валсартан и хидрохлоротиазид и не дадоа никакви докази за мутагеност, оштетување на хромозомите или канцерогеност за



Field Code Changed

Field Code Changed

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

валсартан и никакви докази за мутагеност или оштетување на хромозомите за хидрохлоротиазид.

Кај стаорците, токсичните дози на валсартан за мајката (600 mg/kg/дневно) за време на последните денови од бременоста и доењето предизвикаа пониска стапка на преживување, пониска телесната тежина и задоцнет развој (откачување на ушната школка и отварање на ушниот канал) кај младенчињата (погледнете во точка 4.6). Овие дози кај стаорците (600 mg/kg/дневно) се приближно 18 пати повисоки од максимално препорачаната доза за луѓето врз основа на mg/m² (пресметките се однесуваат на перорална доза од 320 mg/дневно и за пациент од 60 kg). Слични наоди беа забележани со валсартан/хидрохлоротиазид кај стаорци и зајаци. Во студиите со валсартан/хидрохлоротиазид на ембрио-феталниот развој (Сегмент II) кај стаорци и зајаци, немаше докази за тератогеност; Сепак, беше забележана фетотоксичност поврзана со токсичност кај мајката.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

микрокристална целулоза
лактоза монохидрат
магнезиум стеарат
кроскармелоза натриум
повидон К-25
колоидна безводна силика

Филм-обвивка на таблетата

хипромелоза
титаниум диоксид (E171)
макрогол

Црвен железно оксид (E172) - само кај филм-обложените таблети од 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg и 320 mg/12,5 mg

Жолт железно оксид (E172) - само кај филм-обложените таблети од 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg и 320 mg/25 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

Филм-обложените таблети од 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg: 5 години.

Филм-обложените таблети од 320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg: 5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина и влага.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC фолија, Ал-фолија): 30 филм-обложени таблети во пакување

1.3.1	Valsartan/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

80 mg/12,5 mg: 11-3442/2
160 mg/12,5 mg: 11-3441/2
160 mg/25 mg: 11-3440/2
320 mg/12,5 mg: 11-3439/2
320 mg/25 mg: 11-3438/2

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

01.10.2015/01.12.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2025

